



Réactions d'amination et d'oxylation palladocatalysées : devenir de l'intermédiaire nucléopalladé

Melanie Lorion

► To cite this version:

Melanie Lorion. Réactions d'amination et d'oxylation palladocatalysées : devenir de l'intermédiaire nucléopalladé. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066435 . tel-01391906

HAL Id: tel-01391906

<https://theses.hal.science/tel-01391906>

Submitted on 4 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité
CHIMIE ORGANIQUE

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre – ED406
Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Equipe ROCS

Présentée par
Mélanie LORION

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Sujet de la thèse :
**RÉACTIONS D'AMINATION ET D'OXYLATION
PALLADOCATALYSÉES :
DEVENIR DE L'INTERMÉDIAIRE NUCLÉOPALLADÉ**

Soutenue le 2 Novembre 2015,

Devant un jury composé de :

Pr François-Xavier FELPIN	Université de Nantes	Rapporteur
Dr Corinne GOSMINI	Ecole Polytechnique, Palaiseau	Rapporteur
Pr Barbara MILANI	Università Degli Studi Di Trieste	Examinateur
Pr Louis FENSTERBANK	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Examinateur
Pr Giovanni POLI	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Examinateur
Dr Julie OBLE	Université Pierre et Marie Curie, Paris	Examinateur

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire dirigé par le Docteur Corinne Aubert.

Je remercie respectueusement les Docteurs et Professeurs François-Xavier Felpin, Corinne Gosmini, Barbara Milani et Louis Fensterbank pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail de thèse. Je les remercie également pour les discussions très intéressantes lors de la soutenance de thèse.

Je remercie le Professeur Maria José Calhorda de l'Université de Lisbonne pour m'avoir accueillie quelques mois au sein de son équipe. Merci également au Docteur Filipe Duarte pour m'avoir enseignée les bases de la chimie computationnelle.

Je remercie infiniment mes encadrant et directeur de thèse, Julie Oble et Giovanni Poli, pour ces trois années et demi passées à leur côté et pour tout le savoir qu'ils m'ont apporté. Merci pour votre disponibilité, votre compréhension, votre patience, votre bonté et votre soutien. Vous m'avez toujours fait confiance, poussée à aller plus loin et à avoir confiance en moi. Je sors aujourd'hui grandie de cette aventure, tant sur le plan professionnel que personnel, et pour cela je vous en suis plus que reconnaissante.

Je remercie aussi énormément le Professeur André Charette, Barbara Bessis, James Mousseau et Frédéric Vallée, pour m'avoir appris tant de choses au labo, pour m'avoir transmis cette passion pour la chimie organique, et pour leur aide et leur soutien lors de ma recherche de postdoc. J'espère que nos chemins se recroiseront un jour. Merci également à Anne Lise Dhimane grâce à qui j'ai pu partir 6 mois à Montréal. C'est en partie grâce à ce séjour que j'ai aimé la chimie organique et eu envie de faire un doctorat.

Je tiens ensuite bien entendu à remercier toute l'équipe SSO-ROCS pour ces trois dernières années. Merci aux permanents Alex, Olivier, Fred et Franck pour leurs conseils et leur soutien et leur disponibilité, ainsi que leur bonne humeur, les préparatifs pour les repas de nouvelle année "team-building", et pour ne pas avoir fait trop de bruit lors des cafés pendant ces quatre derniers mois !

Un gros merci à Elise pour ces trois années et particulièrement ces derniers mois. Merci pour nos conversations très sérieuses concernant la police utilisée pour notre thèse, pour nos glaces uber qu'on a jamais eues, pour nos debriefs très sérieux sur *Plus belle la vie* et *L'amour est dans le pré*, et pour avoir supporté et partagé tous ces grognements et ces moments d'hystérie (et merci à Baguette pour avoir veillé sur nous pendant cette rédaction !).

Un grand merci à mes camarades de labo: Matthieu pour tous ses conseils et sa bonne humeur au labo. Kévin, notre spécialiste Mickey, pour tous les hurlements de loup qu'on a pu entendre au labo, pour les imitations de Michelle de carrefour market et Jean-Pierre Foucault mais comment le savez-vous ? Merci à mon Zhong Yi à côté de qui j'ai passé une merveilleuse année, dommage que la Chine soit si loin, mais comme on l'a dit on se retrouvera en postdoc, alors je t'attends en Allemagne ! Merci à Valentin pour, entre autres, avoir géré la distille de THF et de ne pas avoir râler pour toutes les fois où on l'a bousillée. Merci à mon mini moi Fares Fafa Fafoune Foufoune

(oui, c'est gratuit!) pour sa bonne humeur, son soutien, ses "Whaaaat ??" et ses techniques d'évaporation ;). Merci à nos belles italiennes Daria ("*My old balls !*"), Tea et Sara ainsi qu'à Paola, Johanna, Fernando, Carolin et Radouane. Merci aussi à nos M2 Bernardo (merci particulièrement pour ton accueil et ton aide à Lisbonne !), Beatrice, Dilan, Yi, Youssouf et Zeina pour avoir fait sans trop râler tous nos tours de destruction ! Et puis bien sur, merci à mes trois stagiaires Audrey, Timothée et Camille.

Allons plus loin dans le couloir, en commençant pas un énorme merci à mon Ludyx. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les très mauvais moments et pour ça je te dois énormément. Merci pour tous ces punch coco, ces ronflements en conf, ces parties de 2048, merci pour m'avoir fait découvrir ta culture, même si désolée je ne serais jamais une vraie caribéenne. Je dois bien le dire, tu vas me manquer, alors l'Allemagne oui c'est pas les îles, oui il fait pas chaud, oui il n'y a pas de plages ni de rhum à tout va, mais sache que je t'y attends. Et comme tu le sais sûrement, j'ai hâte d'être à une certaine date, mon discours est déjà prêt ;).

Un gros merci à Cyril également pour tous ces conseils et ces discussions que ce soit à propos de chimie ou de la vie, mais aussi pour tous ces bons moments de rigolade et ces fous rires lors de ces repas folkloriques. Merci pour m'avoir fait rêver en parlant de ta Bretagne, et de m'avoir fait croire en la faille Bretagne-Martinique. N'oublie pas que nous devons décocher notre diplôme de prêtre sur internet, il paraît qu'on a un mariage à célébrer !

Merci à ma super coloc et camarade Coralie pour avoir supporté mon absence de rangement et mes goûts bizarres en matière de télévision. Merci aussi pour ces nombreuses discussions, sérieuses ou complètement loufoques, dans le métro ou le soir après le labo. Merci à Avassaya, qui a eu l'honneur d'être la première de notre promo à soutenir sa thèse. Merci en particulier pour ces bons souvenirs lors de notre semaine en Italie. Merci à Dmitri grâce à qui j'ai pu découvrir qu'un Moldave était capable à lui tout seul de monter un escalier en portant un canapé sur son dos en courant. Merci à Pinglu et Frida pour m'avoir détendue et rassurée la veille de ma soutenance lors de leurs pots. Un gros merci à Sha qui rien que par son "saluuuuuut!" est capable de vous redonner la pêche et le sourire pour la journée. Un gros merci à Corentin, Vincent, Geoffroy, Richard, Sébastien, Benoit, Séverine, Florence, Jean-Philippe T., et particulièrement Benben, Guillaume et Anna pour les bons souvenirs que je garde de mon stage de M2, ainsi que pour tous leurs encouragements et mots sympathiques lorsqu'on a pu se croiser au cours de ces 3 ans. Merci à Serge et Jean-Philippe G. pour m'avoir rassurée avant ma soutenance, mais aussi sur le fait qu'une vie à deux chimistes c'est pas toujours évident, mais qu'on peut y arriver ;). Merci à nos trois drôles de dames Sylvie, Sylvie et Patricia pour leur efficacité et sans qui ce laboratoire ne tournerait pas rond du tout ! Merci à Elsa et Aurélie pour leur patience et leur disponibilité pour la RMN. Merci à Bruno pour avoir réglé tous mes soucis d'ordinateur. Et surtout un MEGA merci à super Omar pour sa rapidité pour nos HRMS. Merci aussi à tous mes autres camarades et collègues, étudiants et permanents, pour cette ambiance chaleureuse (et parfois un peu bizarre quand même ...) qui règne à l'IPCM.

Un gros merci à notre joyeuse bande du lycée (Jinnydou, Francky, Grobat, Tonton Yassine, Gridou, Chris et Floriane) ainsi qu'à la bande SaladThaï (Sam #1, Sam #2, So, Cindy, Jon) pour leur présence et m'avoir sorti la tête de cette thèse pendant toutes ces années. Merci aussi à Caro et Julien (promis j'essayerai de venir à ta thèse !) Merci également à la fine équipe des Internationaux (et principalement Max, Jorge et Fafa (oui encore toi!)).

Un merci tout particulier à ma Bitri ! On en a fait du chemin depuis nos TP de LC202 ! Tu as TOUJOURS été là (d'ailleurs si tu regardes bien, tu rentres dans toutes les catégories ce ces remerciements!) dans toutes les situations, les bonnes comme les moins bonnes. J'espère que ça continuera comme ça encore pendant de nombreuses années parce que j'ai vraiment envie de faire cette course de déambulateur !

Enfin, j'adresse un ENORME merci à ma Mère, mon grand-père et mon Alex pour m'avoir soutenue et encouragée et avoir cru en moi depuis toujours. Un gros merci également à Romain, Monique, Martine, Patrice, Colette, Patrick, Philippe, Charles, Claudine, Dédé, Jeannine, Claire et Vincent pour leur soutien et leurs gentils messages d'encouragement.

Fafoune, c'est à toi de jouer maintenant ! ;-)

Sommaire

Abréviations	11
Index des ligands cités.....	15
Introduction générale.....	19
Chapitre I : Réoxydation du palladium	25
Introduction.....	27
I-Conditions anaérobies	28
I-A- Sels de cuivre	28
I-B- Benzoquinone	31
II-Conditions aérobies	33
II-A- ETMs : du procédé Wacker à l'utilisation de la photocatalyse.....	33
II-B- Utilisation de l'oxygène moléculaire en tant que seul oxydant.	36
III- Oxydants forts et Pd(IV)	40
Conclusion	43
Chapitre II : Activation de liaisons C-H allyliques palladocatalysée	45
Introduction.....	47
I-Travaux pionniers.....	49
II-Exemples sélectionnés	52
II-A- Réactions d'oxylation.....	52
II-B-Réactions d'amination	66
II-C- Réactions d'alkylation	73
Conclusion	76
Chapitre III : Nucléopalladation.....	79
Introduction.....	81
I- Oxypalladation	82
I-A-Réaction de Wacker et eau en tant que nucléophile	82
I-B-Addition d'alcools et d'acides	87
II- Aminopalladation	93
III- Carbopalladation.....	100
Conclusion	104
Chapitre IV : Etude des facteurs gouvernant la sélection entre activation C-H allylique et nucléopalladation.....	105
Introduction.....	107

A- Mise en contexte	107
B- Précédents du laboratoire, choix des substrats et des conditions	110
I-Réactivité des nucléophiles azotés	111
I-A- Synthèse des substrats	111
I-B- Résultats.....	113
II- Réactivité des nucléophiles oxygénés.....	117
III-Interprétation des résultats et hypothèses	120
III-A- Conditions A, B et D utilisant la PhBQ comme oxydant	120
III-B- Conditions C et E utilisant $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ comme oxydant.....	125
III-C- Hypothèses	128
IV-Preuve de concept	132
IV-A- Synthèse des diènes	133
IV-B- Résultats	134
Conclusion	137
Chapitre V : Aminopalladation/ Déshydropalladation proxicyclique.....	139
Introduction.....	141
I-Optimisation des conditions réactionnelles	142
II-Champ d'application de la séquence amino-palladation/déshydropalladation proxicyclique ...	147
II-A- Groupements fonctionnels portés sur l'azote	147
II-B- Groupements fonctionnels portés sur la chaîne carbonée	153
II-C- Carbamates et urées.....	156
II-D- Substitution de l'insaturation	158
II-E- Substrats possédant un carbone supplémentaire entre l'atome d'azote et la double liaison	161
III-Stéreochimie de l'aminopalladation	163
III-A- Synthèse du substrat deutéré.....	164
III-B- Réactivité du substrat deutéré	166
III-C- Comparaison avec le produit (E)-443b	168
IV-Compréhension du mécanisme	168
IV-A- Tentative d'isolement et/ou de caractérisation de l'intermédiaire aminopalladé.....	168
IV-B- Influence de la phosphine, des chlorures et du pH	171
IV-C- Mécanisme proposé	175
Conclusion et perspectives.....	177
Conclusion générale	181

Experimental section.....	187
I-General remarks.....	189
II-General procedures	190
II-A- Synthesis of starting materials.....	190
II-B- Palladium (II) catalyzed reactions	192
III-Analytical data.....	195
III-A- Analytical data of compounds relating to Chapter IV.....	195
III-B- Analytical data of compounds relating to Chapter V.....	224

Abréviations

A. L. : acide de Lewis
 AMLA : *Ambiphilic Metal Ligand Activation*
 APTS : acide *para*-toluènesulfonique
 Ar : aryle
 Atm. : atmosphère
 BDE : *Bond-Dissociation Energy*
 BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1-1'-binaphthalène
 Boc : *tert*-butoxycarbonyle
 BQ : benzoquinone
 CMD : *Concerted Metalation Deprotonation*
 CHIRAPHOS : α,α' -diméthyléthylène bis-diphénylphosphine
 Cy : cyclohexane
 DAF : 4,5-diazafluorénone
d.r.: rapport diastéréomérique
 dba : dibenzylidèneacétone
 DCE : 1,2-dichloroéthane
 DCM : dichlorométhane
 DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
 DMA : *N,N*-diméthylacétamide
 DMAP : 4-diméthylaminopyridine
 DMBQ : diméthyle-benzoquinone
 DMC : carbonate de diméthyle
 DME : diméthoxyéthane
 DMF : *N,N*-diméthylformamide
 DMSO : diméthylsulfoxyde
 DPEPhos : (Oxydi-2,1-phénylène)bis(diphénylphosphine)
 dppe: 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
 DQ : duroquinone (2,3,5,6-tétraméthyle benzoquinone)
 Dtbpx : 1,2-bis[(di-*tert*-butyl)phosphino]-*o*-xylène
 EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
 ee : excès énantiomérique
 ETMs : *Electron Transfer Mediators*
 HQ : hydroquinone
 IAmP : Intermédiaire Aminopalladé
 IES : *Internal Electrophilic Substitution*

INuP : Intermédiaire Nucléopalladé

IOxP : Intermédiaire Oxypalladé

IR : infrarouge

KIE : *Kinetic Isotopic Effect*

MeOBIPHEP : (6,6'-diméthoxybiphényl-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine)

Mes : mésityle

mp : point de fusion

Ms : mésyle

NFSI : *N*-fluorobenzènesulfonimide

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

NQ : naphtoquinone

Nu : nucléophile

Ns : nosyle

Pc : phtalocyanine

Phth : phtalimide

Piv : pivalate

py : pyridine

RMN : résonnance magnétique nucléaire

Sphos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle

t.a. : température ambiante

Tf : triflate

THF : tétrahydrofurane

Tol : toluène

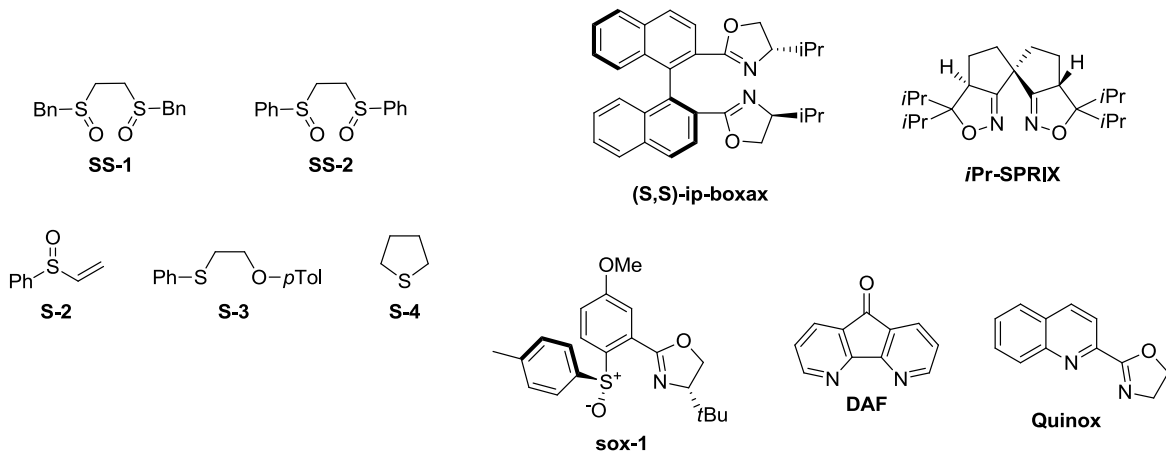
Ts : tosyle

Xantphos : 4,5-bis(biphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

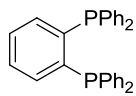
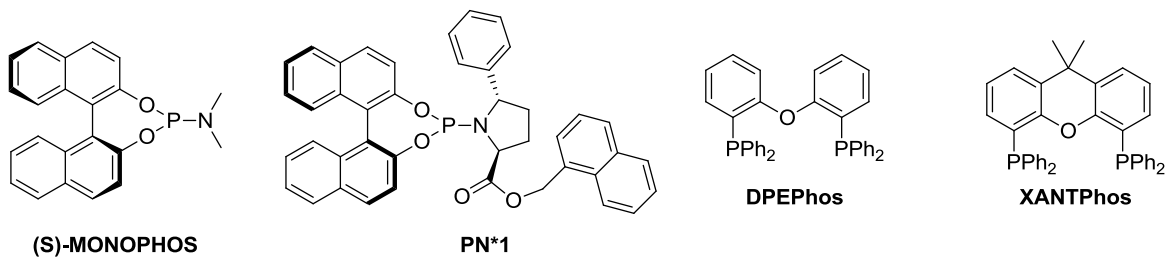
Xphos : 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propylbiphényle

Index des ligands cités

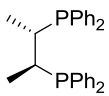
Ligands soufrés et azotés



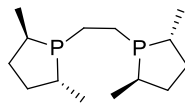
Ligands phosphorés



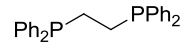
DPP-benzène



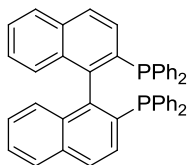
(S,S)-chiraphos



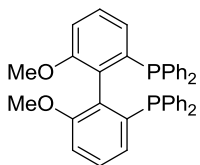
(R,R)-Me-BPE



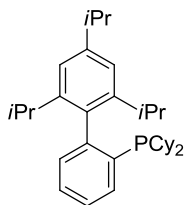
dppe



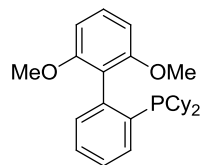
rac-BINAP



rac-MeOBIPHEP



XPhos



SPhos

Introduction générale

La mise au point du procédé Wacker¹ en 1959 a marqué un tournant dans l'industrie chimique. En effet, cette réaction qui a lieu dans l'eau en présence d'acide chlorhydrique, permet la production d'acétaldéhyde **2** à grande échelle à partir de l'éthylène **1**, et ce en utilisant une quantité catalytique de palladium(II) et de cuivre(II). Pour la première fois, une réaction organométallique était appliquée à l'échelle industrielle. Pour évoquer l'importance que ce procédé a pu avoir, Tsuji a d'ailleurs écrit, en 1995, la phrase suivante: *"Modern palladium chemistry started in 1960 with the ingenious invention of an industrial process for acetaldehyde production by the air oxidation of ethylene, catalyzed by PdCl₂ and CuCl₂, which is called the Wacker process."*²

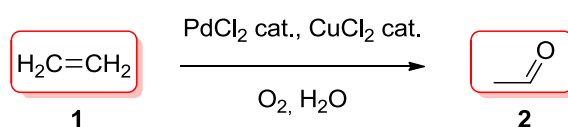


Schéma 1 : Procédé Wacker.

Cette réaction constitue l'un des premiers exemples d'addition de nucléophile (ici l'eau) sur une oléfine activée par un métal. Depuis ce travail pionnier, de nombreux chercheurs ont contribué à étendre le champ d'application de ce domaine et, comme nous le verrons de façon plus détaillée, la littérature offre désormais une description importante d'additions palladocatalysées (ou palladoassistées) de nucléophiles sur des oléfines. Cependant, les mécanismes entrant en jeu lors de telles réactions ne sont pas si évidents.

En effet, de par son caractère électrophile, le palladium(II) va être complexé par la double liaison, modifiant ainsi la répartition électronique du système π . Après cette complexation, deux réactivités peuvent être envisagées (Schéma 2), la première faisant intervenir une nucléopalladation suivie normalement d'une déshydropalladation, la deuxième une activation CH du proton allylique suivie d'une attaque nucléophile sur l'intermédiaire π -allyle formé. La première voie entraîne une activation du proton allylique lors de la β -H élimination ainsi que la génération d'un hydruure de palladium(II), réduit après décooordination en palladium(0). La seconde entraîne une activation du proton allylique dès la première étape et génère une espèce de palladium(0) après l'attaque nucléophile.

¹ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176.

² J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts. Applications in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1995, p. xi.

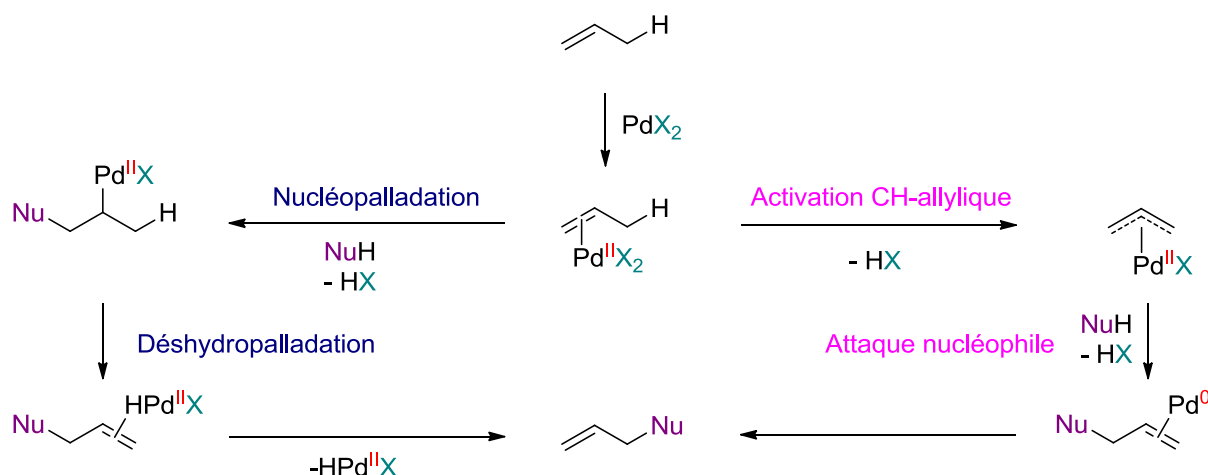


Schéma 2: Voies possibles pour l'addition de nucléophiles sur des oléfines activées au palladium(II).

Cette différence mécanistique a été très tôt observée puisque, dès 1966, Rappoport,³ lors du traitement du butène **3** en présence de Pd(OAc)₂ dans l'acide acétique, a pu obtenir un mélange d'acétate d'énol **4** (80%), d'acétate de crotyl **5** (9%) et d'acétate allylique **6** (9%) (Schéma 3). De plus, de façon surprenante, une inversion de la distribution des produits obtenus a pu être observée lorsque qu'un mélange DMSO/AcOH a été utilisé comme solvant.

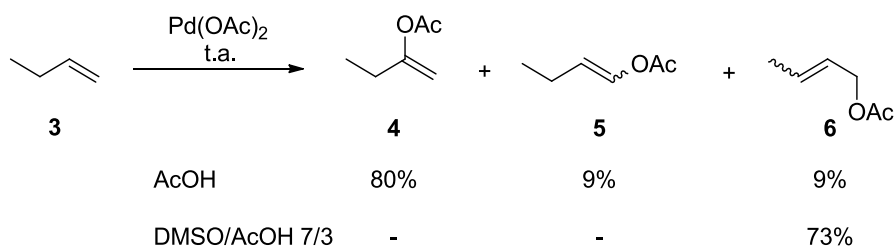


Schéma 3 : Acétoxylation du butène en présence de Pd(OAc)₂.

Tandis que les produits **4** et **5** proviennent d'un mécanisme de type Wacker, la formation du produit **6** reste ambiguë. En effet, celui-ci peut également provenir d'un mécanisme de type Wacker, mais aussi d'une oxydation allylique directe via la formation d'un intermédiaire π -allylpalladium.

Cet exemple fut la première démonstration que, dans les mêmes conditions et à partir du même substrat, deux réactivités différentes, nucléopalladation et activation CH allylique, peuvent avoir lieu.

Comme nous le verrons au cours des chapitres II et III, ces deux réactions sont bien décrites dans la littérature. Cependant, une ambiguïté réside quelquefois dans les deux cas, et aucune règle ne régissant la sélection de l'une plutôt que l'autre n'a encore été établie. Dans cette optique, nous

³ Kitching, W.; Rappoport, Z.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2054.

avons réalisé une étude visant à définir les facteurs responsables de cette sélection. Cette étude fera l'objet du chapitre IV de ce manuscrit.

Toutefois, ces deux réactions font intervenir un catalyseur de palladium(II), où un oxydant externe est nécessaire. Cette étape de réoxydation, ainsi que les différents types d'oxydants utilisés font l'objet du chapitre I.

Enfin, comme nous le verrons, dans les conditions réactionnelles habituelles (voir quasi-similaires à celles décrites par Rappoport), après nucléopalladation, la β -H élimination d'un hydrogène porté par un carbone tertiaire est impossible. Nous avons alors souhaité trouver de nouvelles conditions facilitant cette séquence. Ceci sera exposé dans le chapitre V.

Chapitre I : Réoxydation du palladium

Introduction

Au cours d'une réaction d'oxydation catalysée au palladium(II), le substrat est oxydé par une espèce active de Pd(II) pour donner le produit d'oxydation désiré. Le palladium est alors réduit en palladium(0). L'ajout d'un oxydant extérieur en quantité stœchiométrique permet de régénérer le palladium(II), et donc de travailler en conditions catalytiques (Schéma 4).

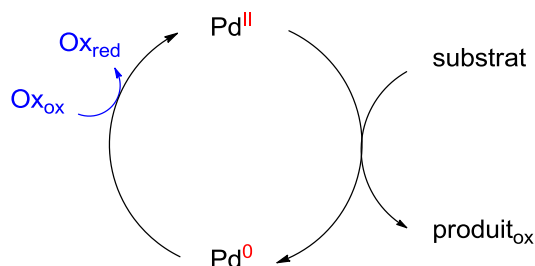


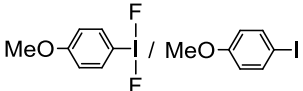
Schéma 4 : Réaction d'oxydation catalysée au palladium(II).

Pour être efficaces, les oxydants utilisés doivent posséder un potentiel rédox supérieur à celui du couple Pd(0)/Pd(II) (Tableau 1). Ainsi, plusieurs systèmes de réoxydation ont été mis en place, faisant intervenir des oxydants tels que des sels de cuivre, d'argent^{4a} et de manganèse,^{4b} ainsi que des réactifs à base de fluor,^{4c,d} et de type quinone et iode(III) hypervalent. Des conditions aérobies ont également été développées.

Plusieurs exemples de systèmes de réoxydation sont détaillés dans ce chapitre.

⁴ Pour des exemples récents, voir : a) Li, G.; Wan, L.; Zhang, G.; Leow, D.; Spangler, J.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4391. b) Mann, S. E.; Aliev, A. E.; Tizzard, G. J.; Sheppard, T. D. *Organometallics*, **2011**, *30*, 1772. c) Hu, H.; Tian, J.; Liu, Y.; Liu, Y.; Shi, F.; Wang, X.; Kan, Y.; Wang, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2842. d) Sibbald, P. A.; Rosewall, C. F.; Swartz, R. D.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945.

Tableau 1 : Potentiels rédox de quelques couples impliqués lors de la réoxydation du palladium(0).⁵

Couple redox	Potentiel (eV/ESH)	Couple redox	Potentiel (eV/ESH)
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{Pd}^0$	0.07	$\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$	0.68
$\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Ag}^0$	0.47	BQ/HQ	0.70
$\text{CuCl}_2/\text{CuCl}$	0.54	$\text{MnO}_2/\text{Mn}^{2+}$	1.22
$[\text{PdCl}_4]^{2-}/\text{Pd}^0$	0.59	PhI(III)/PhI(I)	1.77
$\text{CuBr}_2/\text{CuBr}$	0.64		1.90

I-Conditions anaérobies

En conditions anaérobies, les sels de cuivre(II) et les quinones sont les plus couramment utilisés. Ils font l'objet de cette sous-partie.

I-A- Sels de cuivre

L'utilisation d'acétate et d'halogénure de cuivre en tant qu'oxydants pour la réoxydation du palladium(0) a largement été rapportée. La première utilisation de sels de cuivre a été décrite lors du procédé d'oxydation d'alcènes de Wacker, que nous détaillerons au cours de la partie suivante.

En 1984, Semmelhack a développé la première oxypalladation intramoléculaire suivie d'une carbonylation permettant la synthèse d'ester d'éthers cycliques **8** à partir d'alcools insaturés **7** sous atmosphère de monoxyde de carbone (Schéma 5).⁶ La réoxydation du palladium(0) est ici permise grâce à l'utilisation de trois équivalents de chlorure de cuivre(II).

⁵ a) Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3506. b) Milazzo, G.; Caroli, S.; Sharma, V. K. *Tables of Standard Electrode Potentials*, Wiley, Chichester, **1978**. c) Bard, A. J.; Parsons, R.; Jordan, J. *Standard Potentials in Aqueous Solutions*, Marcel Dekker, New York, **1985**. d) Bratsche, S. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1989**, 18, 1. e) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073. f) Le potentiel redox du couple $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Pd}^0$ n'est pas connu. Sa valeur devrait toutefois se situer entre celle du couple $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{Pd}^0$ et celle du couple $[\text{PdCl}_4]^{2-}/\text{Pd}^0$.

⁶ Semmelhack, M. F.; Bodurow, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1496.

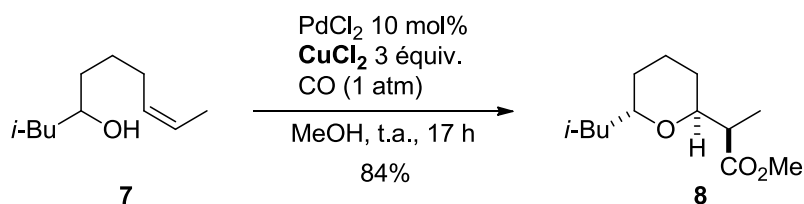


Schéma 5 : Utilisation de chlorure de cuivre en tant que réoxydant.

De même, l'équipe de Muñiz décrit la synthèse de guanidines bicycliques **10** via une diamination catalysée au $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Schéma 6),⁷ utilisant des bromures ou des chlorures de cuivre comme oxydants. L'utilisation de ces derniers permet de réduire le nombre d'équivalents d'oxydants utilisés et d'obtenir de meilleurs rendements, parfois même dans des temps de réaction plus courts. La même équipe a également décrit l'utilisation de bromure de cuivre pour la synthèse d'urées bicycliques.⁸

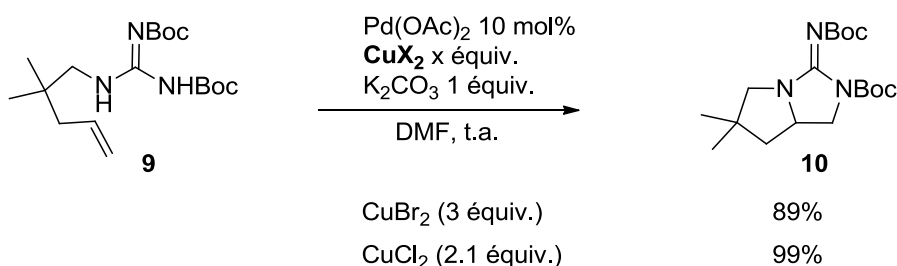


Schéma 6 : Utilisation de sels de cuivre en tant que réoxydant lors de la synthèse de guanidines bicycliques.

Dans les deux cas, et indépendamment du type d'oxydant, les auteurs suggèrent l'existence d'une espèce bimétallique Pd-Cu. Ils suggèrent également que l'oxydation du palladium ainsi que la formation de la deuxième liaison C-N ont lieu de façon concertée via un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (Schéma 7).

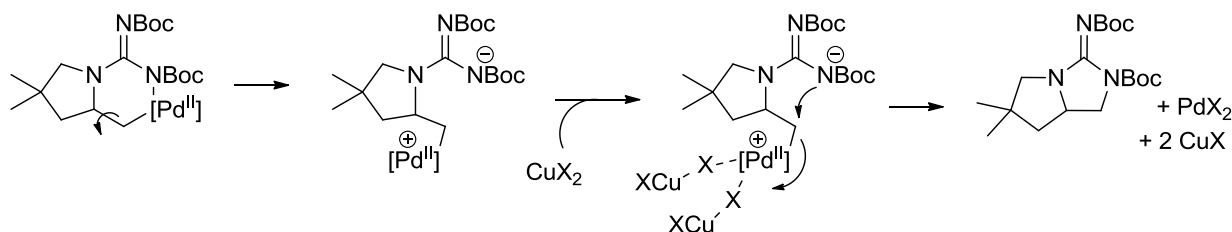


Schéma 7 : Mode d'action suggéré des sels de cuivre.

⁷ Hövelmann, C. H.; Streuff, J.; Brelot, L.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **2008**, 2334.

⁸ Muñiz, K.; Streuff, J.; Chavez, P.; Hövelmann, C. H. *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 1248.

Des espèces hétérobimétalliques Pd-Cu avaient déjà été rapportées par Hosokawa et Murahashi lors de réoxydation faisant intervenir de l'acétate de cuivre (Figure 1).⁹ D'après les auteurs, il serait possible que le degré d'oxydation du palladium(II) reste finalement constant au cours de la réaction. On parlerait alors de mécanisme « isohypsique pour le palladium ».

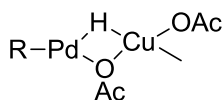


Figure 1 : Espèce hétérobimétallique Pd-Cu.

En 2012, Kočovský décrit quant à lui l'utilisation d'acétate de cuivre en tant qu'oxydant lors de la synthèse d'isoxazolidines di- et tri-substituées **12** obtenues à partir d'alkoxyamines **11** via une aminopalladation suivie d'une carbonylation (Schéma 8).¹⁰ De bons rendements et diastéréosélectivités sont obtenus.

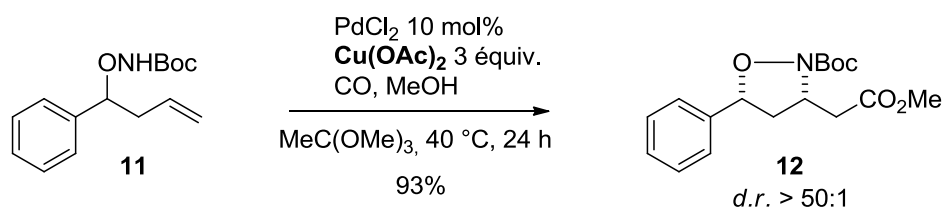


Schéma 8 : Utilisation d'acétate de cuivre en tant que réoxydant lors d'une séquence aminopalladation/carbonylation.

Nous n'avons évoqué ici que quelques exemples significatifs mettant en jeu des sels de cuivre(II). Nombre d'autres exemples sont décrits dans la littérature.

⁹ Hosokawa, T.; Murahashi, S.-I. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 49.

¹⁰ Malkov, A. V.; Barlog, M.; Miller-Potucka, L.; Kabeshov, M. A.; Farrugia, L. J.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6873.

I-B- Benzoquinone

La benzoquinone (BQ) et ses dérivés sont les oxydants non métalliques les plus couramment utilisés lors de réactions oxydantes au palladium(II). En effet, en plus de leur rôle d'oxydant, ces derniers peuvent également intervenir au cours de différentes étapes palladocatalysées, telles que l'activation de liaison C-H, lors d'une transméallation, lors d'une attaque nucléophile ou encore lors d'une β -H élimination.¹¹

La première utilisation de la benzoquinone en tant qu'oxydant terminal est décrite par Moiseev en 1959 lors de l'acétoxylation de l'éthylène.¹² Aujourd'hui encore, elle est souvent utilisée. On peut en effet citer un exemple récent, dans lequel White rapporte la synthèse de chromanes allylés **14** à partir de phénols **13**, utilisant deux équivalents de BQ afin de régénérer le Pd(OAc)₂ (Schéma 9).¹³

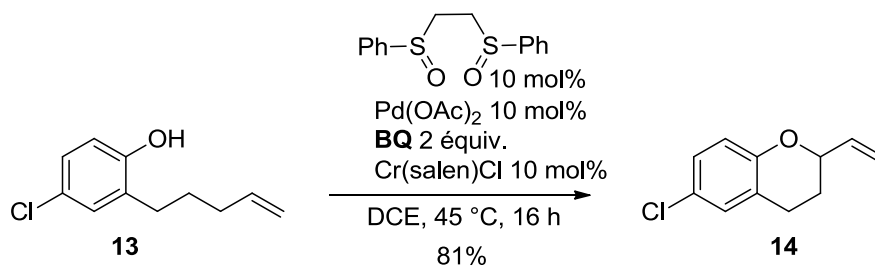


Schéma 9 : Utilisation de la BQ en tant qu'oxydant terminal lors de la synthèse de chromanes allylés.

La benzoquinone est également censée agir en tant que ligand du palladium grâce à son caractère π -acide. Des études cristallographiques¹⁴ de divers complexes de type [Pd(bpy)(BQ)] et [Pd(dtbpx)(BQ)] ont permis, d'une part, de démontrer que la BQ se liait au Pd par une seule de ses deux liaisons C=C (Figure 2), et d'autre part de mettre en évidence un caractère π rétro-donneur du Pd vers la BQ, la liaison C=C coordonnée au métal mesurée (1.42 Å) étant plus longue que celle de la BQ libre (1.33 Å).

¹¹ a) Vasseur, A.; Muzart, J.; Le Bras, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4053. b) Popp, B. V.; Stahl, S. S. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 22, 149.

¹² Moiseev, I. I.; Vargaftik, M. N.; Syrkin, Y. K. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1960**, 133, 377.

¹³ Ammann, S. E.; Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10834.

¹⁴ a) Milani, B.; Anzilutti, A.; Vicentini, L.; Sessanta, O.; Santi, A.; Zangrado, E.; Geremia, S.; Mestroni, G. *Organometallics*, **1997**, 16, 5064. b) Clegg, W.; Eastham, G. R.; Elsegood, M. R. J.; Heaton, B. T.; Iggo, J. A.; Tooze, R. P.; Whyman, R.; Zacchini, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 3300.

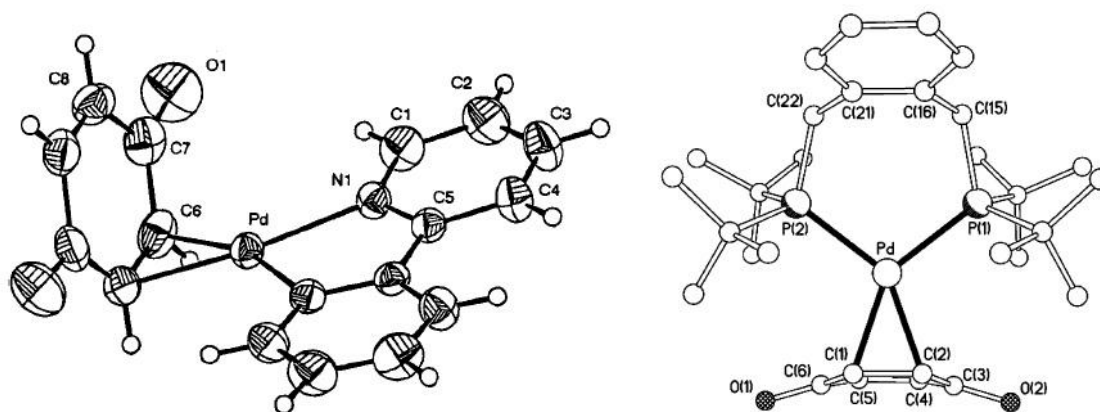


Figure 2 : Structures de diffraction aux rayons X des complexes [Pd(bpy)(BQ)] (à gauche) et [Pd(dtbpX)(BQ)] (à droite).

De plus, il a été montré que la présence d'un acide favorise la réaction redox entre le Pd(0) et la BQ, formant ainsi le Pd(II) et l'hydroquinone (HQ).¹⁵ Le mécanisme accepté est représenté dans le Schéma 10 : un premier équivalent d'acide (HX) conduit à la protonation de la BQ, suivie d'une addition conjuguée du Pd(0) et d'une isomérisation de l'intermédiaire résultant. L'ajout d'un deuxième équivalent d'acide permet la formation d'une molécule de Pd(II) et d'un équivalent d'HQ.

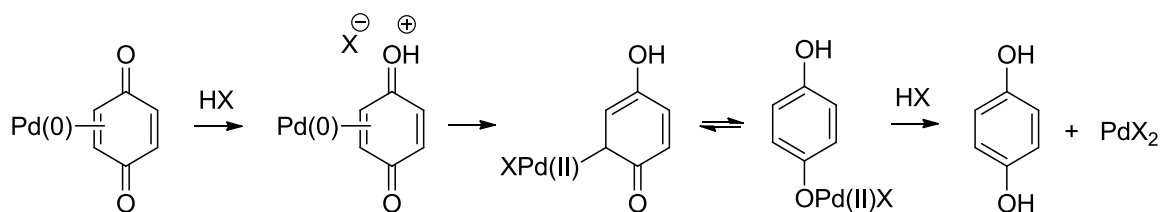


Schéma 10 : Mécanisme de réoxydation du Pd(0) en Pd(II) par la BQ.

Des calculs DFT permettant d'établir le profil des énergies libres de ce mécanisme ont été réalisés par Poli et Mealli (Figure 3).¹⁶ Dans un premier temps, le complexe [Pd(0)(BQ)(AcOH)₂] **I** subit une addition du Pd(0) sur la BQ grâce à l'assistance d'une des deux molécules d'AcOH. Le complexe **II** résultant comporte alors un Pd(II). Le passage de **I** à **II** nécessite +17.9 kcal/mol. La deuxième molécule d'AcOH permet ensuite le passage de **II** au phénolate de Pd(II) **III**, la barrière énergétique de cette étape s'élevant à +14.0 kcal/mol. Enfin, la protonation du phénolate **III** et la coordination de l'ion AcO⁻ au Pd permet l'obtention de l'hydroquinone et du complexe de Pd(II) **IV**.

¹⁵ Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J.-E. *Organometallics* **1993**, *12*, 1790.

¹⁶ Nahra, F.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078.

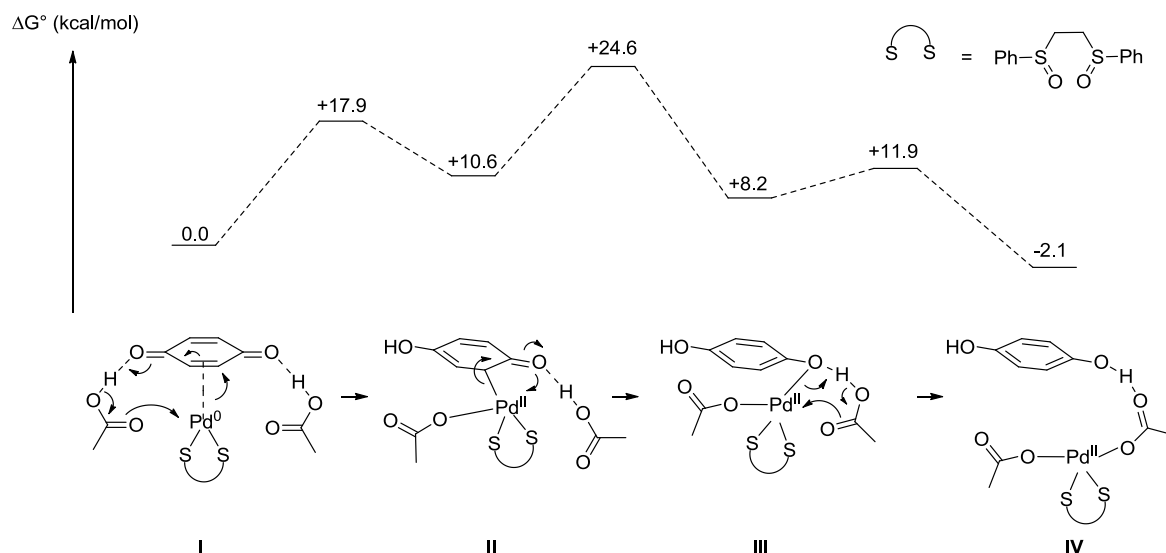


Figure 3 : Profil énergétique de la réoxydation du Pd(0) par la BQ.

Le nombre d'équivalents de BQ utilisés lors de telles réactions est important. Comme il a été démontré lors d'une étude électrochimique réalisée par Yuan,¹⁷ un excès de BQ peut entraîner une diminution du potentiel redox du couple Pd(0)/Pd(II). Le nombre optimum d'équivalents de BQ est donc situé entre un et deux BQ par palladium, comme nous le verrons dans la plupart des exemples cités au cours des prochains chapitres.

Seuls des exemples mettant en jeu des BQ ont été présentés ici. Toutefois, il est important de noter que de nombreux exemples concernant l'utilisation d'autres dérivés de quinones, tels que la phényle benzoquinone (PhBQ), la 2,3-, 2,5- et 2,6-diméthyle benzoquinone (DMBQ) ou encore la duroquinone (DQ), ont été rapportés.

II-Conditions aérobies

II-A- ETMs : du procédé Wacker à l'utilisation de la photocatalyse

L'utilisation de l'oxygène moléculaire en tant qu'oxydant terminal lors de réactions catalysées au Pd(II) représente à l'heure actuelle un des plus grands enjeux économiques et écologiques. Toutefois, bien que le potentiel redox du couple O₂/H₂O soit assez élevé pour permettre une réoxydation du Pd(0) en Pd(II), la cinétique de cette réaction, souvent trop lente, peut entraîner la formation d'agrégats de Pd(0) et donc empêcher la réoxydation de ce dernier.

¹⁷ Wang, Y.; Yuan, J.; Wang, L.; Hao, C. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, 55, 2233.

L'utilisation de médiateurs de transfert monoélectronique (ETMs, pour *Electron Transfer Mediators*) en quantité catalytique a alors été mise en place afin de pallier ce problème. Une diminution de la barrière énergétique est de ce fait permise grâce à l'intercalation d'un ou plusieurs ETMs entre le Pd(0) et l'O₂ (Schéma 11).

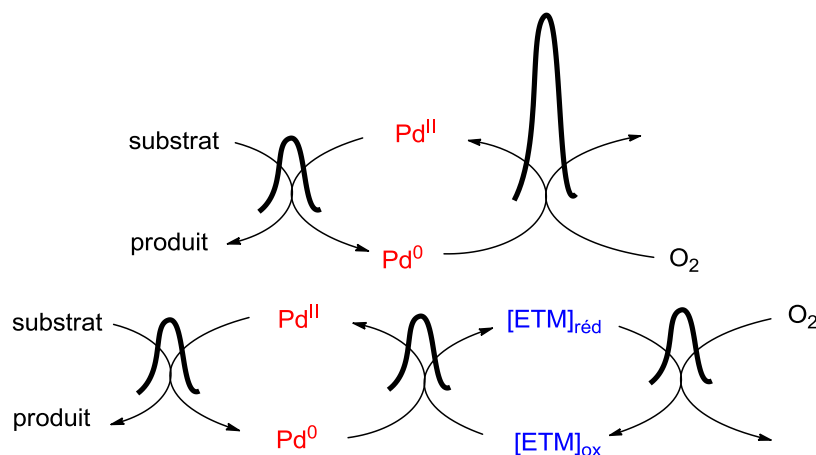


Schéma 11 : Influence des ETMs sur la barrière énergétique.

Le concept d'ETM a été développé en s'inspirant de la nature, mimant des systèmes d'oxydation biologiques tels que la chaîne respiratoire.^{5a}

Le procédé Wacker, qui correspond à l'oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde, est un excellent exemple de l'utilisation des ETMs et historiquement le premier. En effet, le CuCl₂ introduit en quantité catalytique, permet la réoxydation du Pd(0) en Pd(II) en se réduisant en CuCl. Il est ensuite à son tour réoxydé en CuCl₂ par le dioxygène (Schéma 12).

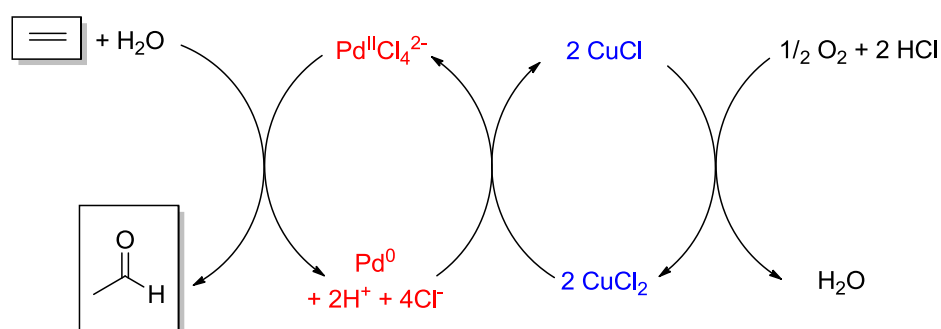


Schéma 12 : Procédé Wacker faisant intervenir le CuCl₂ comme oxydant.

Malgré une bonne efficacité, la présence des chlorures présente des désavantages, tels que la formation de sous produits chlorés comme la chlorhydrine, mais aussi la corrosion des réacteurs.

Des méthodes de réoxydation utilisant des oxydants non chlorés ont de ce fait été développées, faisant intervenir par exemple la BQ et un complexe de fer phthalocyanine [Fe(Pc)] (Schéma 13).¹⁸ Le complexe de fer, oxydé par le dioxygène, va oxyder la HQ en BQ qui elle-même va réoxyder le palladium(0) en palladium(II).

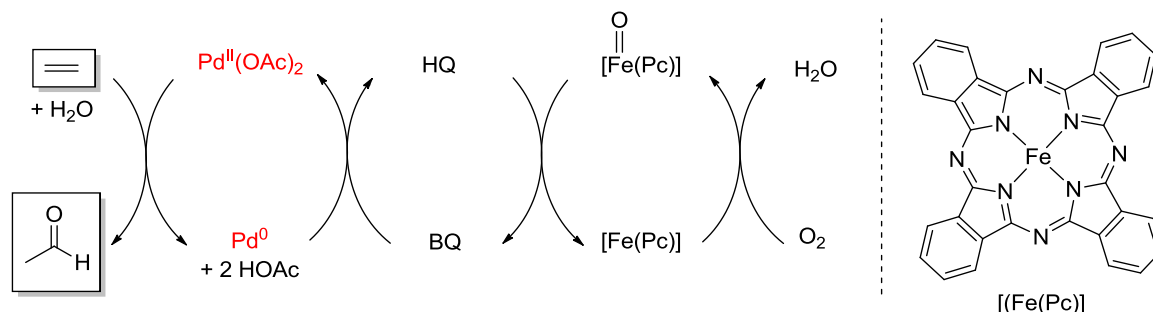


Schéma 13 : Procédé Wacker faisant intervenir des oxydants non chlorés.

L'entreprise Catalytica Inc. a d'ailleurs mis en place un système utilisant des polyoxométallates ((PMo_(12-x)V_xO₄₀)^{(3+x)-}) permettant la production de composés carbonylés à grande échelle.¹⁹

D'autres réactions catalysées au palladium(II) faisant intervenir un ou plusieurs ETMs, telles que l'acétoxylation d'alcènes, ont également été développées, utilisant en plus de la BQ des oxydants inorganiques à base de cobalt²⁰ et de polyacides.²¹

Récemment, Rueping a développé une synthèse d'indoles **16** catalysée au palladium(II) utilisant un complexe d'iridium photoactif en tant qu'ETM.²² Bien que d'autres exemples d'utilisation de complexes photoredox en catalyse au palladium(II) aient déjà été rapportés par Sanford²³ et Xiao,²⁴ celui de Rueping constitue le premier cas où le complexe photoredox n'intervient que lors de la réoxydation du palladium(0), et ne réagit en aucun cas avec le substrat **15** (Schéma 14). Ici, l'iridium(III)*, excité après irradiation, va réoxyder le palladium(0) en palladium(II) et donc être réduit en iridium(II). Ce dernier est alors réoxydé en iridium(III) par le dioxygène.

¹⁸ Bäckvall, J.-E.; Hopkins, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2885.

¹⁹ Grate, J. H.; Hamm, D. R.; Mahajan, S. in *Polyoxometalates : From Platonic Solids to Antiretroviral Activity* (Eds. : Pope, M. T., Müller, A.), Kluwer, Dordrecht, **1994**, p. 281.

²⁰ Bäckvall, J.-E.; Hopkins, R. B.; Grennberg, H.; Mader, M.; Awashi, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5160.

²¹ a) Bergstad, K.; Grennberg, H.; Bäckvall, J.-E. *Organometallics*, **1998**, 17, 45. b) Grennberg, H.; Bergstad, K.; Bäckvall, J.-E. *J. Mol. Catal. A* **1996**, 113, 355. c) Yokota, T.; Fujibayashi, S.; Nishiyama, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Mol. Catal. A* **1996**, 114, 113.

²² Zoller, J.; Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13264.

²³ Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18566.

²⁴ Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1625.

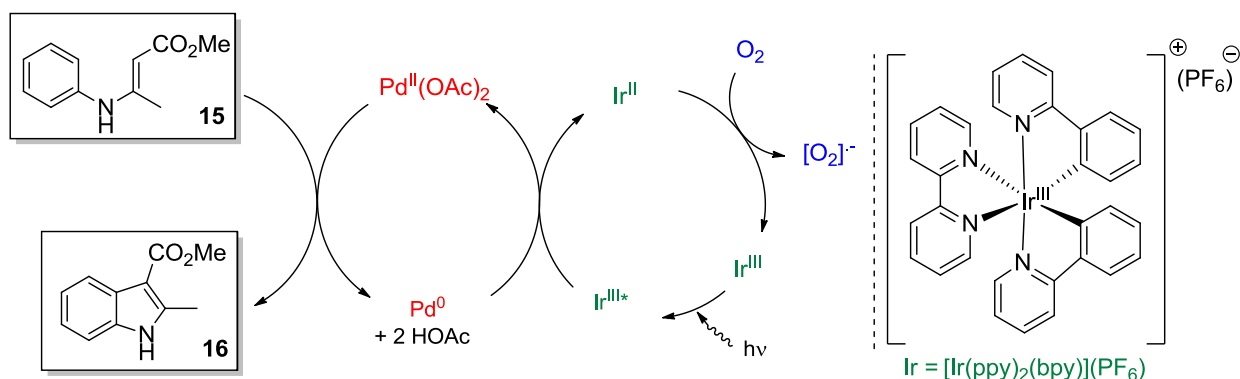


Schéma 14 : Utilisation d'un complexe d'iridium photoactif en tant qu'ETM pour la synthèse d'indoles.

II-B- Utilisation de l'oxygène moléculaire en tant que seul oxydant.

Bien que les ETMs soient efficaces et grandement utilisés, leur utilisation peut entraîner des désagréments tels qu'une purification des produits plus compliquée, ainsi que la formation de déchets supplémentaires, limitant quelques peu leurs applications pour des productions à grande échelle. Ainsi, l'utilisation du dioxygène comme unique oxydant reste tout de même un défi de haute importance, et nombre d'études ont été réalisées à cet effet.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'oxydation directe du palladium par le dioxygène rivalise souvent, pour des raisons cinétiques, avec la formation d'agrégats de Pd(0). L'une des premières solutions à ce problème fut l'utilisation, souvent risquée,²⁵ de températures et de pressions élevées en dioxygène (20-50 atm).²⁶ De ce fait, l'utilisation de solvants coordinants et la mise au point de ligands spécifiques, capables de promouvoir la réoxydation directe du palladium et de soutenir cet état oxydé, ont été développées.

Un exemple de cyclisation d'acides insaturés permettant la synthèse de lactones **18** en présence de Pd(OAc)₂ et de NaOAc sous 1 atm d'O₂ dans le DMSO fut décrit par Larock en 1993 (Schéma 15).²⁷ Un autre exemple de cyclisation permettant cette fois-ci la synthèse d'oxazolidines mettant également en jeu le couple Pd(OAc)/DMSO en conditions aérobiques fut décrit peu après par Hiemstra.²⁸

²⁵ Itatani, H.; Yoshimoto, H. *Chem. Ind.* **1971**, 674.

²⁶ a) Unger, M. O.; Fouty, R. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 18. b) Hosokawa, T.; Miyagi, S.; Murahashi, S.; Sonoda, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2752.

²⁷ Larock, R. C.; Hightower, T. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298.

²⁸ Van Benthem, R. A. T. M.; Hiemstra, H.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 357.

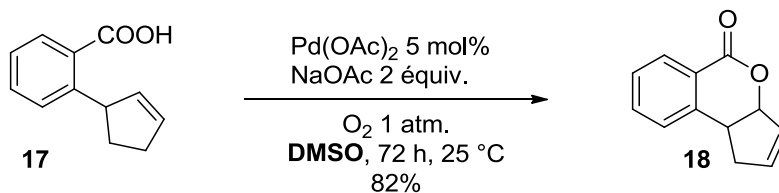


Schéma 15 : Synthèse de lactone catalysée au Pd(II) en conditions aérobies.

Cornell et Sigman ont rapporté un exemple d'oxydation de Wacker faisant intervenir la (-)-sparteïne comme ligand (Schéma 16).²⁹

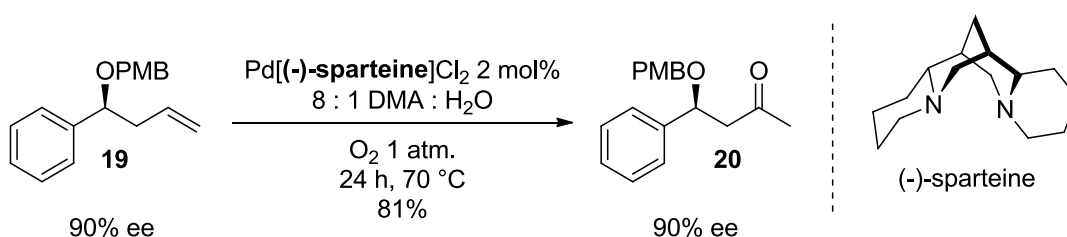


Schéma 16 : Utilisation de la (-)-sparteïne comme ligand pour la catalyse au Pd(II) en conditions aérobies.

Liu et Stahl ont montré que la pyridine pouvait également être un ligand efficace lors de la cyclisation oxydante de tosylamines insaturées **22** (Schéma 17).³⁰

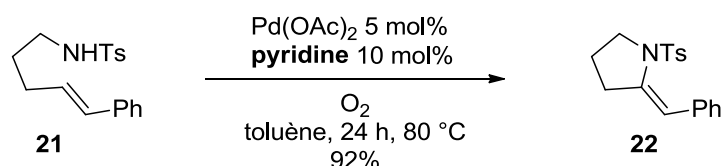


Schéma 17 : Utilisation de la pyridine comme ligand pour la catalyse au Pd(II) en conditions aérobies.

D'autres ligands, principalement azotés, se sont révélés efficaces lors de catalyses oxydantes telles que des réactions de Mizoroki-Heck oxydantes,³¹ des oxydations d'alcools,³² de l'alkoxylation d'alcènes.³³ Ils sont en effet connus pour faciliter l'étape de réoxydation du palladium(0) par le

²⁹ Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4117.

³⁰ Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6328.

³¹ a) Enquist, P.-A.; Nilsson, P.; Sjöberg, P.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8779. b) Yoo, K. S.; Park, C. P.; Yoon, C. H.; Sakaguchi, S.; O'Neil, J.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3933.

³² Ebner, D. C.; Trend, R. M.; Genet, C.; McGrath, M. J.; O'Brien, P.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6367.

³³ Zhang, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3076.

dioxygène.³⁴ Un exemple de l'utilisation d'un ligand azoté, le 4,5-diazafluorénone **DAF**, lors d'une acétoxylation d'alcène, a été rapporté par Stahl (Schéma 18).³⁵ Dans les mêmes conditions, seul le DAF a permis l'obtention du produit désiré, les autres ligands azotés testés ne menant à aucune conversion. L'efficacité de ce ligand lors de la réoxydation du palladium pourrait être due au fait qu'il soit suffisamment appauvri en électrons pour permettre d'augmenter le potentiel de réduction du couple Pd(II)/Pd(0). Les auteurs suggèrent également que la géométrie de ce ligand, notamment son angle de morsure, pourrait aussi permettre de faciliter cette réoxydation.

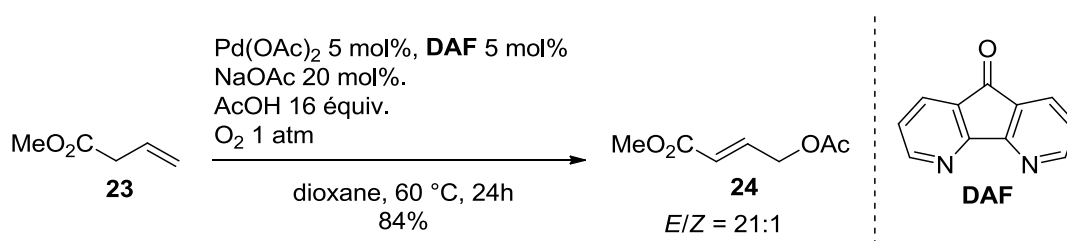


Schéma 18 : Utilisation du DAF lors d'une acétoxylation en conditions aérobies.

D'autres ligands azotés utilisés, principalement de type bis-oxazoline, spartéine, 1,10-phénanthroline et oxazoline-pyridine, sont représentés dans la Figure 4.

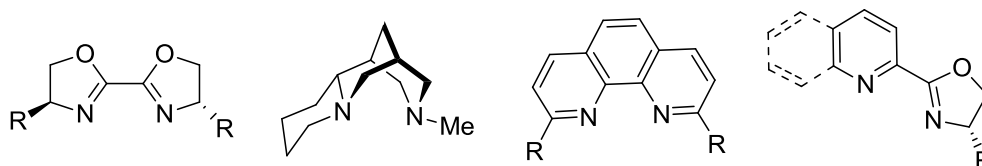


Figure 4 : Ligands azotés fréquemment utilisés lors de catalyse oxydante au palladium en conditions aérobies.

Certains ligands de types phosphines peuvent parfois être utilisés lors de telles réactions. Le premier exemple fut rapporté par McMurry lors de l'acétoxylation allylique d'oléfines.³⁶ Plus récemment, l'équipe de Mikami a montré au cours d'une réaction de Heck oxydante, que la chiraphos et la Me-BPE pouvaient se révéler bien plus efficaces que des ligands azotés (Figure 5).³⁷

³⁴ a) Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Chem. Commun.* **2004**, 218. b) Keith, J. M.; Nielsen, R. J.; Oxgaard, J.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13172.

³⁵ Campbell, A.; White, P. B.; Guzei, I.A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15116.

³⁶ McMurry, J. E.; Kočovský, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187.

³⁷ Akiyama, K.; Wakabayashi, K.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1569.

Les auteurs ne se prononcent toutefois pas sur une possible oxydation de ces phosphines au cours de la réaction.

Il faut cependant préciser que la littérature n'offre que peu d'exemples concernant l'utilisation de phosphines en milieu aérobie.

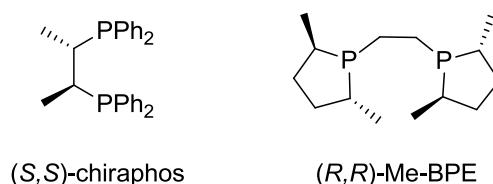


Figure 5 : Phosphines pouvant être utilisées lors de catalyse oxydante au palladium en conditions aérobies.

De même que pour les ligands, certains solvants coordinants se sont également révélés efficaces. En effet, des études pionnières réalisées par Ugo,³⁸ puis par Kaneda³⁹ lors de l'oxydation de type Wacker inter- et intramoléculaire de diverses oléfines ont montré que les couples PdCl₂/DMF, ou PdCl₂/DMA, sous conditions aérobiques, étaient capables de donner les produits oxydés correspondants avec de bons rendements (Schéma 19). Des études de voltamétrie cyclique et cinétiques ont d'ailleurs montré que le DMA permettait de favoriser la réoxydation du palladium(0) par le dioxygène et également de défavoriser la formation d'aggrégats de palladium(0).

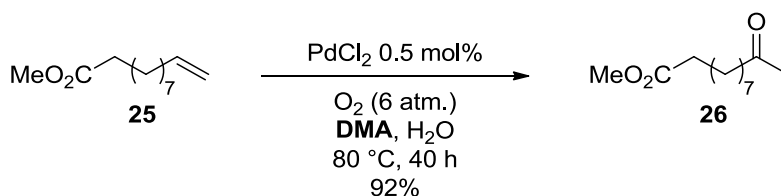


Schéma 19 : Efficacité du DMA lors d'oxydation de Wacker.

Plusieurs voies sont envisageables quant au mécanisme suivi lors de la réoxydation aérobie du palladium (Schéma 20).⁴⁰ Après formation d'un intermédiaire péroxopalladacycle [O₂Pd(II)] à partir du Pd(0) et du dioxygène (étape **a**), deux étapes sont possibles : une étape **d** faisant intervenir deux équivalents de HX et provoquant la formation de H₂O₂ et la régénération du catalyseur [Pd(II)X₂], ou bien une étape **c**, menant dans un premier temps à la formation d'un intermédiaire [HOOPd(II)X] via l'ajout d'un équivalent de HX, suivie d'une étape **e**, consistant en l'ajout d'un

³⁸ Morelli, D.; Ugo, R.; Conti, F.; Donati, M. *Chem. Commun.* **1967**, 801.

³⁹ Mitsudome, T.; Umetani, T.; Nosaka, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 481.

⁴⁰ Muzart, J. *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 508.

deuxième équivalent de HX, entraînant la formation de H_2O_2 et la régénération du $[\text{Pd(II)X}_2]$. Une autre voie envisageable est une voie isohypsique, où, en fin de réaction, le Pd(II) n'est pas réduit. Le dioxygène viendrait directement réagir sur l'hydruure de palladium $[\text{HPd(II)X}]$, (étape **b**), formant l'intermédiaire $[\text{HOOPd(II)X}]$, qui encore une fois après une étape **e** donnera le $[\text{Pd(II)X}_2]$. Il faut noter qu'au cours de cette voie, la régénération du catalyseur actif opère sans changement de degré d'oxydation.

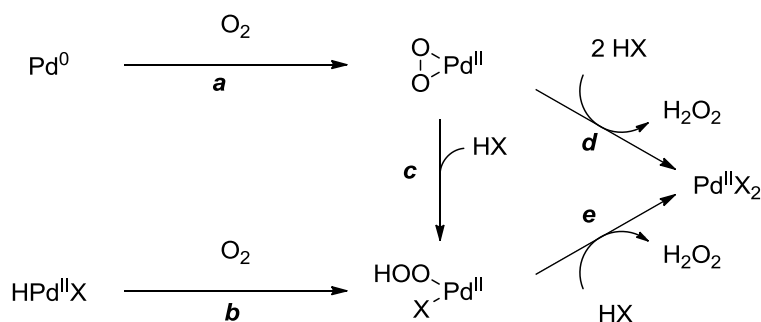


Schéma 20 : Mécanismes de réoxydation du palladium par l'oxygène envisageables.

III- Oxydants forts et Pd(IV)

Les oxydants évoqués précédemment font intervenir des mécanismes de réoxydation de type Pd(0)/Pd(II). Il existe aussi des oxydants forts, capables d'oxyder des complexes de Pd(II) en complexes de Pd(IV). Le catalyseur de Pd(II) est dans ce cas régénéré après élimination réductrice, il s'agit alors d'un mécanisme de type Pd(II)/Pd(IV). Il est important de noter que dans le cas de l'utilisation d'oxydants forts, contrairement aux autres oxydants précédemment évoqués, l'étape d'oxydation intervient avant que le produit final soit formé. Le produit obtenu se trouvera alors lié de façon covalente par l'un des substituants de l'oxydant (Schéma 21).

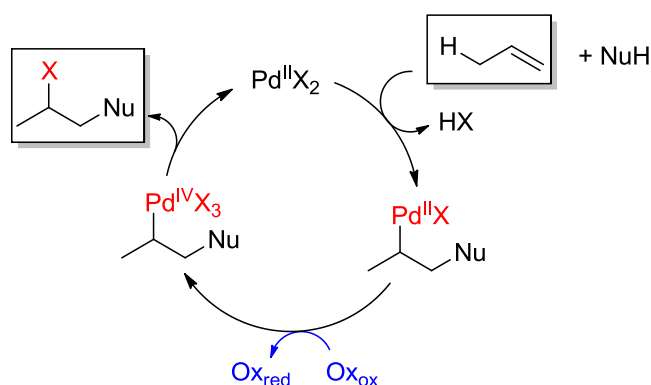


Schéma 21 : Oxydation catalysée au palladium(II) en présence d'un oxydant fort.

Bien qu'aucun intermédiaire Pd(IV) n'ait été isolé lors de telles réactions, certains travaux montrant la possibilité de synthétiser un Pd(IV) renforcent l'hypothèse qu'un mécanisme Pd(II)/Pd(IV) est possible. En effet, en 1986, l'équipe de Canty rapporte la synthèse et la caractérisation par rayons X d'une espèce triméthylpalladium(IV) **VI** à partir d'un complexe diméthylpalladium(II) **V** et de Mel (Schéma 22).⁴¹

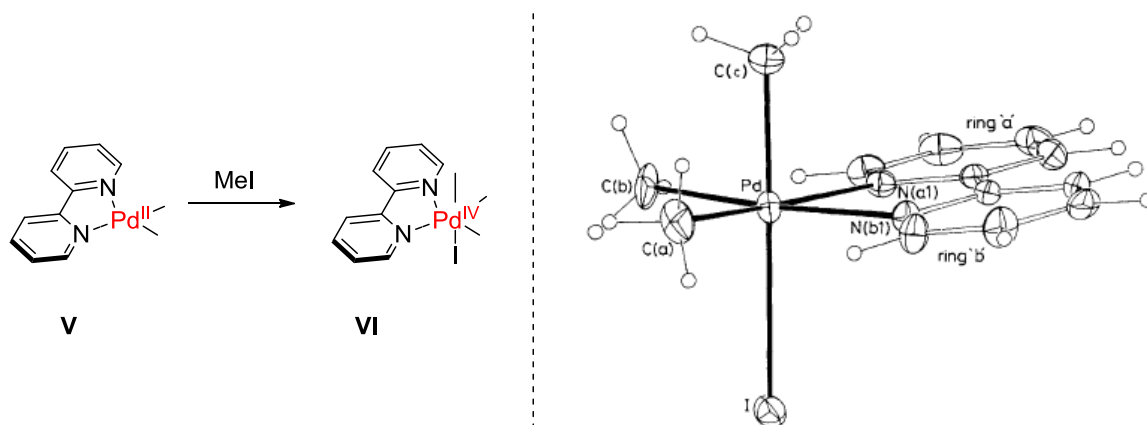


Schéma 22 : Synthèse (à gauche) et structure de diffraction aux rayons X (à droite) du complexe [(bipy)Pd(IV)I]Me₃.

De par leur haut potentiel redox (Tableau 1), les espèces d'iode(III) hypervalent constituent de tels oxydants.⁴² Un des exemples utilisant des composés d'iode(III) hypervalent comme oxydant a été rapporté en 2008 par Muñiz, où ce dernier montre que pour la même réaction d'amination

⁴¹ Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722.

⁴² Le premier exemple fut rapporté par Crabtree lors de l'acétoxylation d'arène: Yoneyama, T.; Crabtree, R. H. *J. Mol. Catal. A.* **1996**, 108, 35.

allylique de sulfamides **27**,⁴³ il est possible d'utiliser des oxydants tels que $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et $\text{PhI}(\text{OCOtBu})_2$. Dans tous les cas, des produits oxydés sont obtenus (Schéma 23).

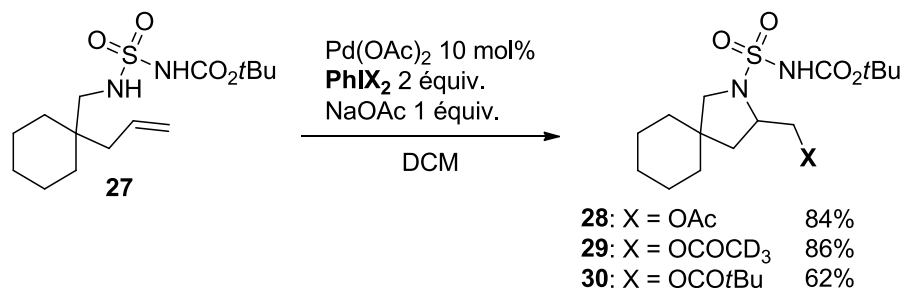


Schéma 23 : Utilisation des espèces d'iode(III) hypervalent comme oxydant terminal.

D'autres exemples ont également été rapportés par Szabó, utilisant les composés d'iode(III) hypervalent $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ⁴⁴ et $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ ⁴⁵ dans le cadre de réactions d'acétoxylation. Dans ces cas, l'existence d'une espèce de palladium(IV) obtenue par oxydation des sels de PdX_2 , ainsi que celle d'un intermédiaire π -allylpalladium(IV) est proposée (Schéma 24). Toutefois, très peu d'autres publications suggèrent à ce jour l'existence de telles espèces.⁴⁶

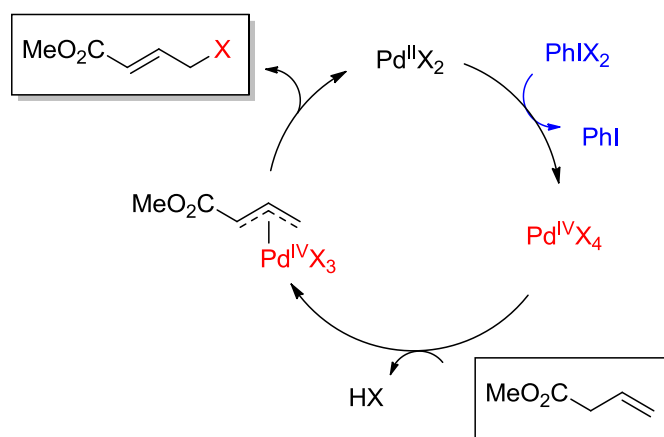


Schéma 24 : Existence d'espèces PdX_4 et π -allylpalladium(IV) selon Szabó.

Le mécanisme évoqué par Szabó repose sur l'oxydation directe d'une espèce de Pd(II) à ligands attracteurs (X-Pd-X) en une espèce Pd(IV) de type X-PdX₃ (Schéma 25, équation (1)). Bien que

⁴³ Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.

⁴⁴ Pilarski, L. T.; Selander, N.; Böse, D.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518.

⁴⁵ Alam, R. Pilarski, L. T.; Pershagen, E.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8778.

⁴⁶ Check, C. T.; Henderson, W. H.; Wray, B. C.; Van den Eynden, M. J.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18503.

conforté par plusieurs expériences, ce mécanisme semble moins plausible que l'oxydation d'une espèce de Pd(II) à ligands mixtes attracteur/donneur (R-Pd-X) en espèce R-Pd-X₃ (Schéma 25, équation (2)). Dans ce dernier cas de figure, la palladation d'un substrat RX par l'espèce X-Pd-X génère tout d'abord une espèce R-Pd-X, où le métal y est plus riche. Cette espèce R-Pd-X est ensuite oxydée en R-Pd-X₃ (Schéma 25, équations (3) puis (2)). Des études sont donc attendues afin d'établir de façon non ambiguë la nature de l'intermédiaire Pd(IV) impliqué, ainsi que la correcte chronologie des étapes menant à ce dernier.

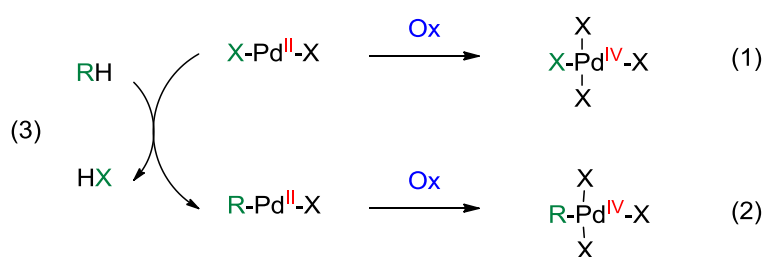


Schéma 25 : Génération de l'espèce de Pd(IV).

Conclusion

Au cours de ce chapitre, plusieurs systèmes permettant la réoxydation du palladium(0) en palladium(II) ont été décrits. Bien entendu, ce chapitre ne représente pas une liste exhaustive répertoriant tous les exemples utilisés. Néanmoins, nous avons volontairement sélectionné les réactions d'oxydation de doubles liaisons catalysées au Pd(II), ces dernières étant le sujet principal de cette thèse.

Deux mécanismes sont à l'origine des produits oxydés obtenus, à savoir activation de liaisons C-H allyliques et nucléopalladation, et dont une ambiguïté mécanistique est toujours présente dans de nombreux articles existants sur ce sujet.

C'est dans ce contexte que l'état de l'art de ces deux réactivités sera présenté au cours des deux prochains chapitres.

Chapitre II : Activation de liaisons C-H allyliques palladocatalysée

Introduction

Les réactions d'activation de liaison C-H ont reçu une attention particulière ces dernières années, compte tenu de leur grande efficacité en termes d'écologie et d'économie. Elles permettent en effet de réduire le nombre d'étapes de synthèses et de purifications, ainsi que la quantité de déchets. De ce fait, elles permettent une chimie plus verte et moins coûteuse. On utilise le terme d'activation de liaison C-H dans le cas où l'atome de carbone n'est pas activé. Ces réactions d'activation de liaison C-H correspondent au remplacement d'un atome d'hydrogène d'une liaison C-H par un autre atome. Les liaisons C-H étant particulièrement fortes et peu polarisées, leur activation représente un défi d'autant plus important pour le chimiste.

Du fait de cette très faible polarité, l'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ d'une liaison C-H est très basse en énergie et possède alors un faible caractère σ -donneur. Pour la même raison, l'orbitale $\sigma^*_{\text{C-H}}$ est très haute en énergie, et possède un faible caractère σ -accepteur. Ainsi, la fonctionnalisation de ce type de liaison C-H n'est pas toujours triviale. Toutefois, les métaux de transition se sont révélés être de bons candidats pour les réactions d'activation C-H, leurs orbitales occupées dxz et dyz pouvant interagir avec les orbitales $\sigma^*_{\text{C-H}}$, et leurs orbitales vacantes dz^2 pouvant interagir avec les orbitales $\sigma_{\text{C-H}}$ (Schéma 26).⁴⁷ On parle alors de C-H métalation pour désigner le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de métal dans une liaison C-H.⁴⁸

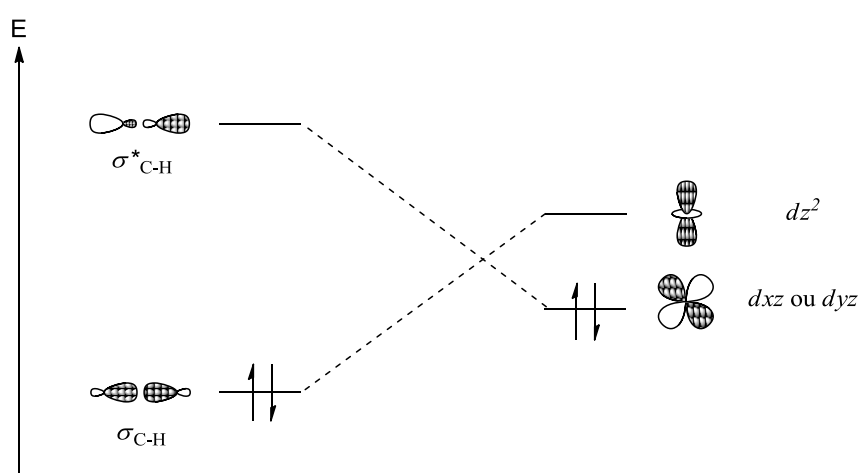


Schéma 26 : Activation de liaison C-H par un complexe de métal de transition.

⁴⁷ *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; 2nd ed.; Rauk, A, Ed. John Wiley & Sons, Inc.:New York, **2001**, p.186.

⁴⁸ Oble, J.; Ferry, A.; Poli, G. "C-H in Activation / Functionalization: Key principles, Seminars in Organic Synthesis, XL International Summer School on Organic Synthesis "A. Corbella", Gargnano, June 14-18 **2015**.

Différents mécanismes sont possibles lors d'une C-H métallation : a) addition oxydante dans la liaison C-H, généralement réalisée par les métaux de transition « *late* » à basse valence riches en électrons (Schéma 27a) métathèse de liaison σ dans le cas de métaux de transition « *early* » (Schéma 27b) activation électrophile dans le cas de métaux « *late* » à haute valence appauvris en électrons (Schéma 27c).⁴⁹

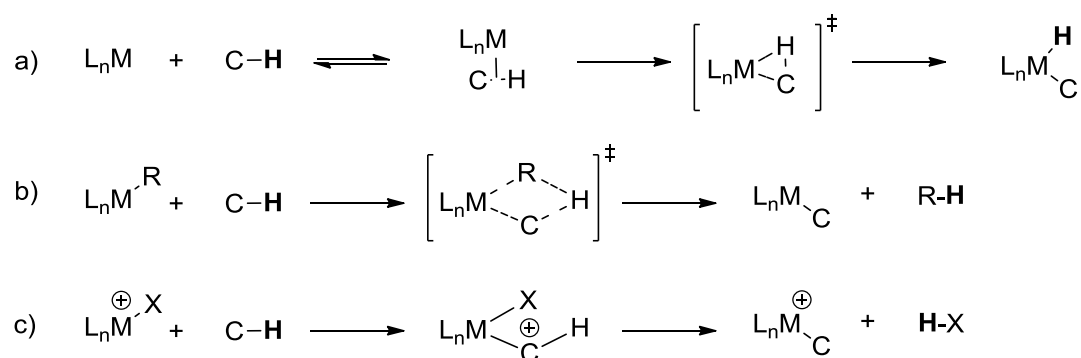


Schéma 27 : Différents mécanismes possibles pour la C-H métallation.

Plus récemment, une variante du mécanisme d'activation électrophile, assisté par une base de Lewis faisant partie d'un ligand du métal, a été mise en évidence, où la métallation et la déprotonation ont lieu de façon concertée (Schéma 28). On parle alors de mécanisme de type CDM (*Concerted Metalation Deprotonation*), AMLA (*Ambiphilic Metal Ligand Activation*) et IES (*Internal Electrophilic Substitution*).⁴⁹ De ce fait, de nombreuses réactions de C-H activation utilisant des quantités catalytiques de carboxylates ont été développées.

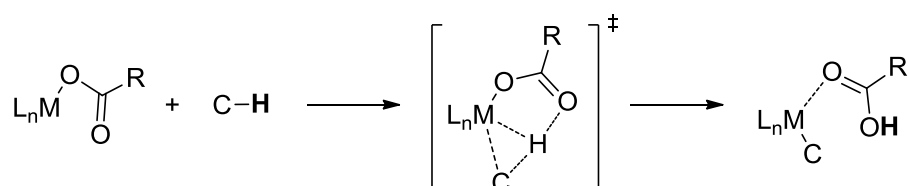




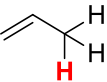

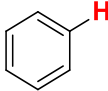
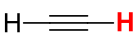
Schéma 28 : C-H métallation assistée par une base incorporée au ligand.

Enfin, la réactivité d'une liaison C-H dépend de l'hybridation de l'atome de carbone. Comparées aux liaisons C(sp)-H et C(sp)²-H, les liaisons C(sp)³-H sont difficilement activables du fait de leurs pauvres polarités et acidités. Ces dernières décennies ont notamment été marquées par un

⁴⁹ Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.

nombre important de travaux réalisés sur l'activation directe C(sp)²-H d'arènes et d'hétéroarènes.⁵⁰ Parmi les liaisons C(sp)³-H, celles en position allylique sont les moins difficiles à activer. En effet, la coordination du métal permise par le groupement alcène adjacent entraîne une diminution de l'énergie de dissociation de cette liaison (BDE) (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Energies de dissociation de différentes liaisons (kJ/mol) et pKa.⁵¹

						
hybridation	sp ³	sp ³	sp ³	sp ²	sp ²	sp
BDE (kJ/mol)	389.9	410.8	361.1	460.2	464.0	552.2
pKa	71	50	43	44	43	24

De ce fait, ces dernières années ont été marquées par l'émergence des études d'activation des liaisons C-H allyliques et leur utilisation en synthèse. Plusieurs métaux de transition sont capables de réaliser une activation C-H allylique, tels que le rhodium,⁵² le ruthénium,⁵³ l'iridium,⁵⁴ le cuivre,⁵⁵ le fer,⁵⁶ le cobalt⁵⁷ ou encore le palladium.

Par la suite, nous nous concentrerons uniquement sur les réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C-H allyliques palladocatalysées.

I-Travaux pionniers

⁵⁰ a) Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 824. b) Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412. c) Kulh, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236. d) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.

⁵¹ McMillen, D. F.; Golden, D. M. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1982**, *33*, 493.

⁵² Cochet, T.; Bellosta, V.; Roche, D.; Ortholand, J.-Y.; Greiner, A.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10745.

⁵³ Intrieri, D.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Macchi, P.; Casati, N.; Gallo, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 569.

⁵⁴ Ho, H.-A.; Gray, T. S.; Baird, B.; Ellern, A.; Sadow, A.D. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6500.

⁵⁵ Fu, S.; Yang, H.; Li, G.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1018.

⁵⁶ Cornil, J.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10273.

⁵⁷ Li, L.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10707.

En 1959, Hüttel⁵⁸ et Hafner⁵⁹ rapportent la première préparation d'un dimère de chlorure η^3 -allylpalladium **32** ou **34** à partir de quantités équimolaires de PdCl_2 et de méthylpropène **31** ou d'alcool allylique **33** (Schéma 29).

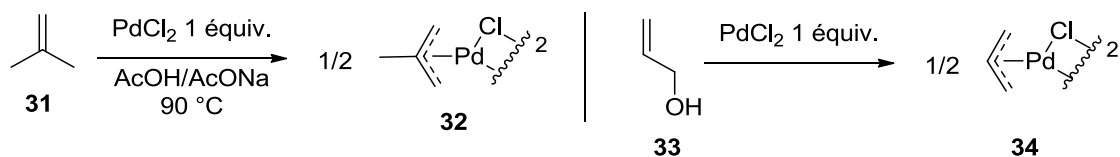


Schéma 29 : Premières synthèses de complexes η^3 -allylpalladium à partir de Pd(II) .

Six ans plus tard, Tsuji⁶⁰ présente la première utilisation de ce complexe **34** en synthèse, permettant la formation d'une liaison carbone-carbone. Il montre en effet que ce dernier peut être piégé par un nucléophile, ici l'anion sodé du malonate de diéthyle, pour donner les malonates allylés **35** et **36** correspondants (Schéma 30, haut). Il montre également que cette réaction peut se faire avec d'autres nucléophiles, tels que l'énamine **37**, permettant, après hydrolyse, la synthèse de la 2-allylcyclohexanone **38** (Schéma 30, bas).

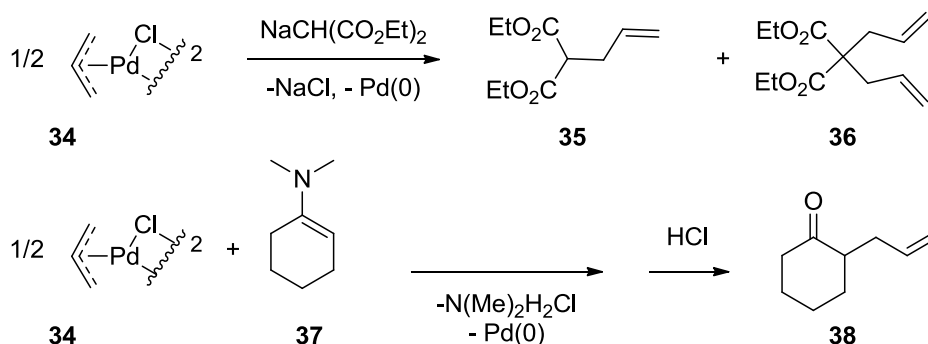


Schéma 30 : Premières utilisations du complexe η^3 -allylpalladium.

Une autre utilisation de ce complexe en synthèse est rapportée par Trost,⁶¹ aboutissant également à l'allylation de malonate (Schéma 31). Les malonates allylés **42** et **43** sont obtenus en mélange avec un rendement de 63 %. L'intérêt synthétique de cette réaction est toutefois limité par sa faible régiosélectivité et l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de palladium.

⁵⁸ a) Hüttel, R.; Kratzer, J. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 456. b) Hüttel, R.; Bechter, M. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 456. c) Hüttel, R.; Kratzer, J.; Bechter, M. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 766.

⁵⁹ Smidt, J.; Hafner, W. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 284.

⁶⁰ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387.

⁶¹ a) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292. b) Trost, B. M.; Weber, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1611.

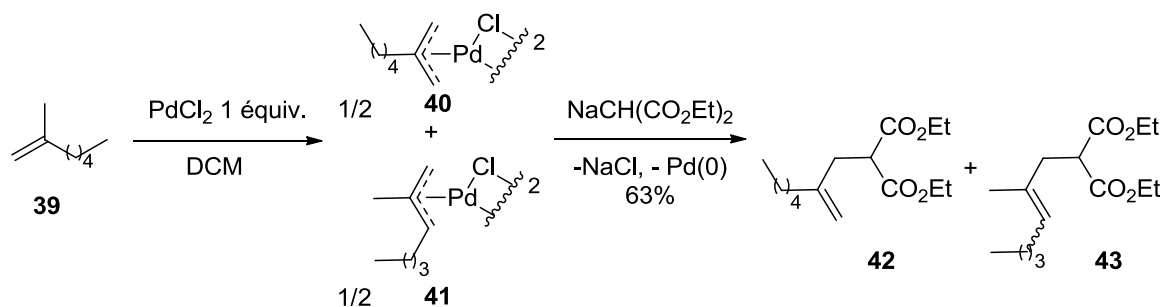


Schéma 31: Synthèse de malonates allylés.

Il faudra attendre 1982 pour que Uemura rapporte la première allylation catalysée au palladium(II), utilisant l'oxyde de tellure et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle comme oxydants.⁶² Le nucléophile étant ici un acétate, il s'agit d'une acétoxylation allylique d'alcènes (Schéma 32). Une fois encore, une faible régiosélectivité est observée.

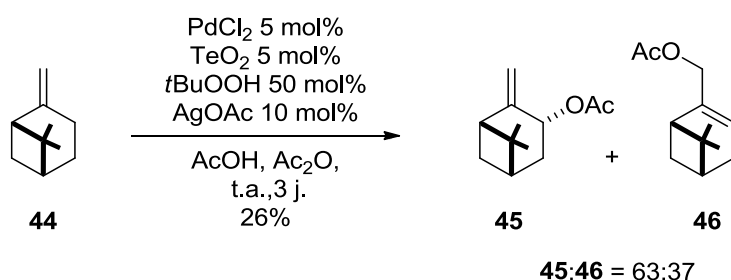


Schéma 32 : Première allylation oxydante catalysée par du Pd(II).

Depuis, de nombreuses réactions d'activation de liaisons C-H allyliques inter- et intramoléculaires ont été développées, utilisant des nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés.⁶³ Des exemples sélectionnés sont présentés dans la suite de ce chapitre.

⁶² Uemura, S.; Fukuzawa, S.-I.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 87.

⁶³ Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5863.

II-Exemples sélectionnés

II-A- Réactions d'oxylation

II-A-1-Acyloxylation intermoléculaires

En 1966, Haszeldine⁶⁴ décrit la première acétoxylation allylique palladocatalysée, permettant cette fois-ci la création d'une liaison carbone-oxygène. A l'époque, les auteurs n'avaient pas proposé un mécanisme de type C-H activation allylique, impliquant que cet exemple ne soit pas réellement considéré comme le premier cas d'acétoxylation allylique palladocatalysée oxydative. En présence de PdCl₂, d'acétate de sodium et de benzoquinone (BQ) ou de CuCl₂, le cyclohexène **47** réagit pour donner les acétates de cyclohexényle **48** et **49** (Schéma 33). Des sous-produits tels que le benzène (14%) et le cyclohexane (25%) sont également obtenus.

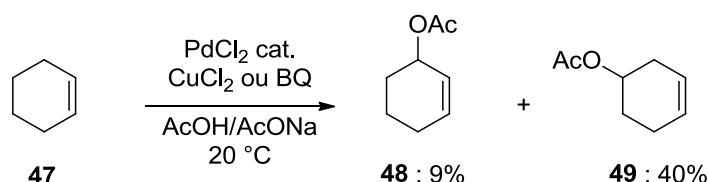


Schéma 33 : Acétoxylation allylique rapportée par Haszeldine.

Quelques années plus tard, Åkermark rapporte également l'acétoxylation de plusieurs alcènes cycliques, utilisant le système oxydant BQ/MnO₂ (Schéma 34)⁶⁵.

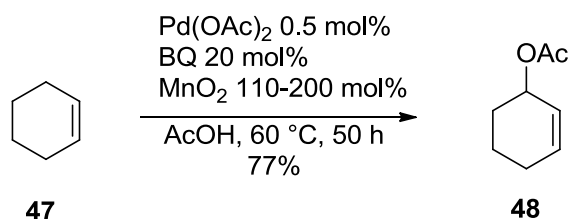


Schéma 34 : Acétoxylation allylique rapportée par Åkermark.

Dans ces deux cas, il était difficile de déterminer si le mécanisme effectif est une activation C-H allylique ou une nucléopalladation suivie d'une déshydropalladation. Afin de clarifier ceci, Bäckvall

⁶⁴ Green, M.; Haszeldine, R. N.; Lindley, J. J. *J. Organometal. Chem.* **1966**, 6, 107.

⁶⁵ Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 975.

a réalisé une étude⁶⁶ utilisant des substrats deutérés **47-D**. Une acétoxypalladation suivie d'une β -H- ou β -D-élimination conduirait à l'obtention des produits **50** et/ou **51**.⁶⁷ En revanche, un mécanisme mettant en jeu une activation C-H allylique provoquerait l'obtention, après attaque nucléophile de l'intermédiaire π -allyle par un acétate, des produits **51** et/ou **52** (Schéma 35).

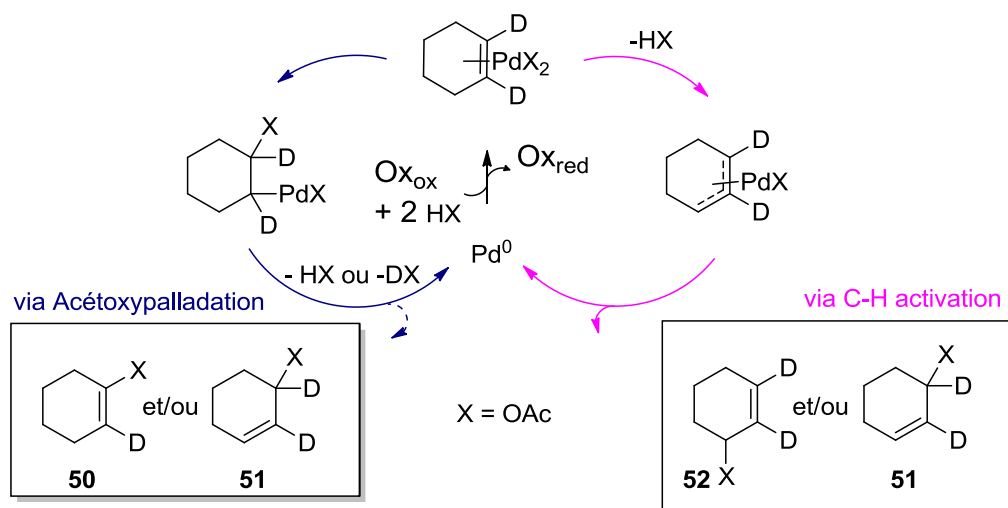


Schéma 35 : Mécanismes et produits attendus pour une acétoxypalladation (à gauche) et pour une activation C-H allylique (à droite).

Finalement, les produits **51** et **52** sont obtenus dans un ratio identique, ce qui démontre que le mécanisme de cette réaction procède donc bien par une C-H activation allylique (Schéma 36).

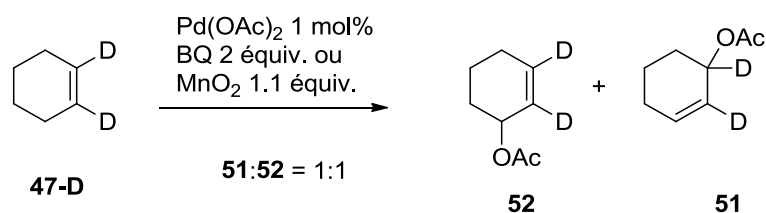


Schéma 36 : Oxydation allylique du 1,2-dideutérocyclohexène.

Mortreux a ensuite étudié l'oxydation du limonène **53**⁶⁸ et montré que les acétoxylation et méthoxylation pouvaient être hautement régio- et diastérosélectives (Schéma 37). De plus, le changement de source de palladium entraîne un changement de régiosélectivité.

⁶⁶ Grennberg, H.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1083.

⁶⁷ Le produit **50** proviendrait d'une *trans* acétoxypalladation suivie d'une β -D-élimination. Toutefois, les auteurs n'envisagent pas un tel scénario impliquant l'élimination d'un Deutérium.

⁶⁸ El Firdoussi, L.; Baqqa, A.; Allaoud, S.; Ait Allal, B.; Karim, A.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *J. Mol. Catal. A* **1998**, 135, 11.

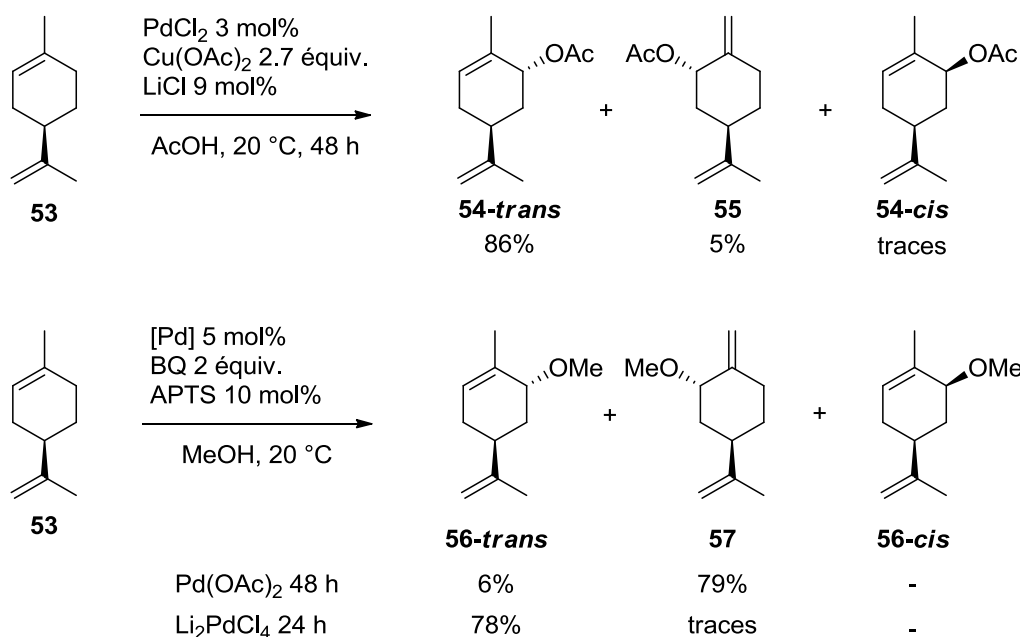


Schéma 37 : Acétoxylation et méthoxylation du limonène.

Par la suite, Gusevskaya a démontré que la présence de l'insaturation extracyclique du limonène **53** pouvait avoir un effet sur la formation du π -allyle.⁶⁹ En effet, tandis que le limonène **53** est capable de subir une acétoxylation via un intermédiaire **58**, dans les mêmes conditions le carvomenthène **59** ne donne pas le produit d'acétoxylation désiré, et ce même à haute température (Schéma 38).

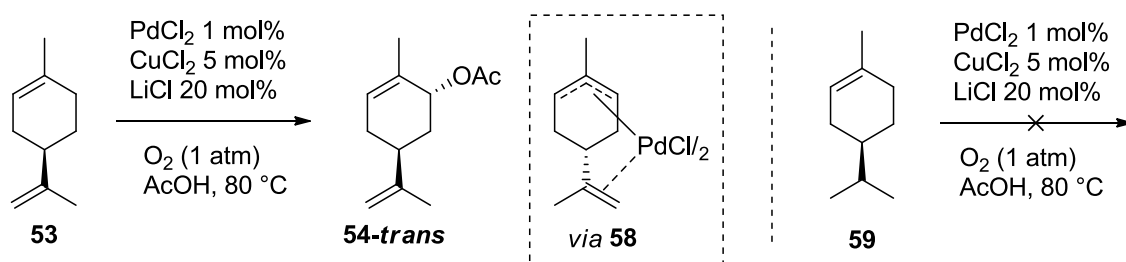


Schéma 38 : Influence de la présence d'une oléfine supplémentaire.

Dans le cas des doubles liaisons terminales, ces oxydations allyliques peuvent, selon les conditions utilisées, donner de façon sélective le produit linéaire ou branché.⁷⁰ En effet, comme l'a montré White, tandis que l'utilisation de DMSO en tant que co-solvant mène au produit

⁶⁹ a) Gusevskaya, E. V.; Gonsalves, J. A. *J. Mol. Catal. A* **1997**, 121, 131. b) Gonçalves, J. A.; Gusevskaya, E. V. *Appl. Catal. A* **2004**, 258, 93.

⁷⁰ Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346.

d'acétoxylation allylique linéaire **61L**, la présence d'un ligand disulfoxyde **SS-1** mène au produit d'acétoxylation allylique branché **61B** (Schéma 39).

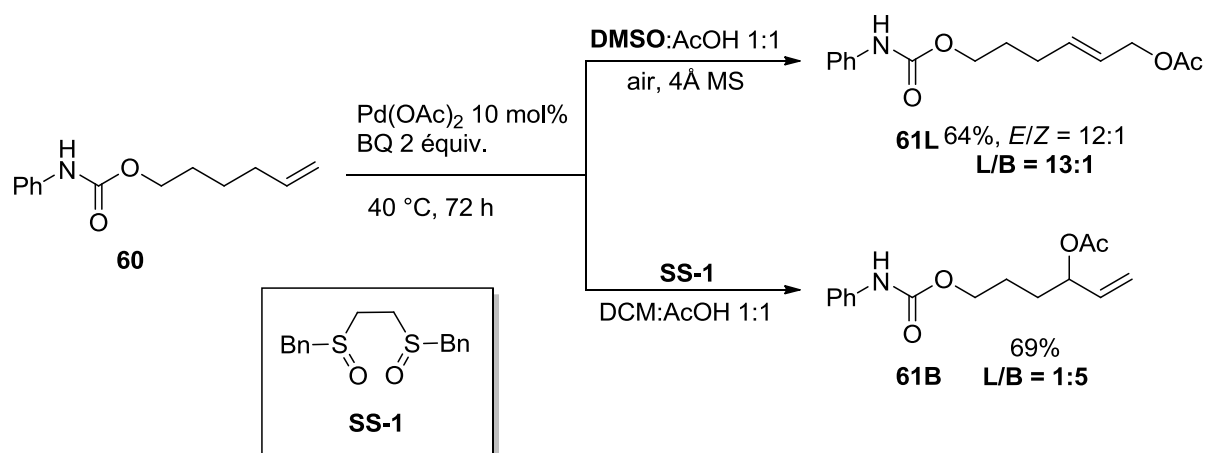


Schéma 39 : Influence du sulfoxyde utilisé sur la régiosélectivité de l'acétoxylation allylique.

Afin de mieux comprendre le mécanisme mis en jeu et le rôle de ce ligand sulfoxyde, l'équipe de White a réalisé plusieurs études.⁷¹ Lorsque le undécène **62** est mis en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de 2 équivalents de BQ et d'acide acétique dans le 1,4-dioxane, le produit d'acétoxylation **63** correspondant n'est pas obtenu en absence de ligand sulfoxyde (Schéma 40). En présence des ligands sulfoxyde **S-2** et disulfoxyde **SS-2**, les mêmes rendements et régiosélectivités sont obtenus.

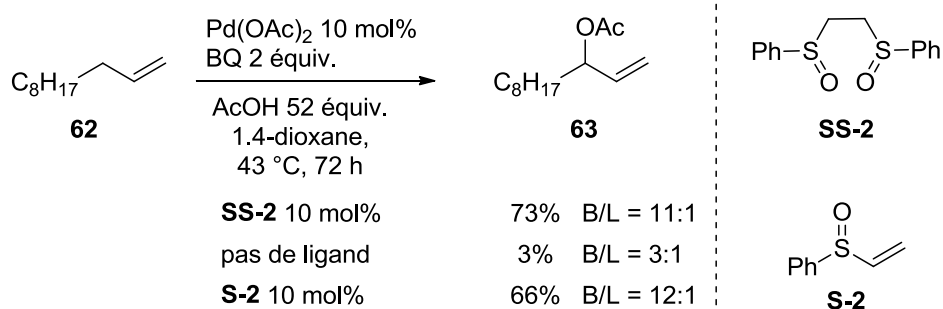


Schéma 40 : Influence du ligand (di)sulfoxyde.

L'intermédiaire π -allylpalladium **64** a ensuite été synthétisé et isolé à partir du undécène **62** et d'un équivalent de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, puis mis en réaction dans différentes conditions (Schéma 41).

⁷¹ Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6970.

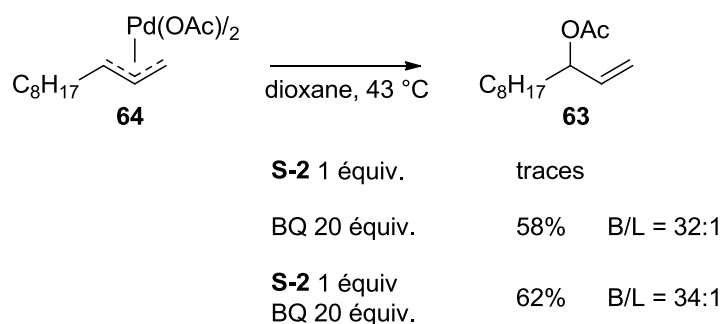


Schéma 41 : Influence de la BQ et du ligand sulfoxyde sur l'étape de fonctionnalisation.

Tandis que l'ajout d'un équivalent de **S-2** ne conduit qu'à des traces de produit **63**, l'ajout de 20 équivalents de BQ permet d'obtenir le produit d'acétoxylation avec un rendement similaire à celui obtenu en conditions catalytiques. L'ajout simultané de BQ et de **S-2** conduit aux mêmes résultats. L'ajout de phosphines telles que la triphénylphosphine ou la 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) permet également d'obtenir le produit d'acétoxylation (~43%), mais ne permet pas d'avoir une quelconque régiosélectivité (B/L = 1 :1).

Au vu des résultats décrits dans le Schéma 41, le ligand sulfoxyde ne semble pas avoir de rôle lors de l'étape de fonctionnalisation de l'intermédiaire π -allylpalladium, contrairement à la BQ. En revanche, le ligand sulfoxyde semble essentiel lors de l'étape d'activation de la liaison C-H allylique. Les auteurs ont alors introduit le terme de « *serial ligand* », pour définir un système catalytique multiligand où chaque ligand est responsable d'une étape lors du même cycle catalytique. De plus, les résultats décrits dans le Schéma 40 ainsi que les observations rapportées par Rappoport³ (Schéma 3) renforcent l'idée que la C-H activation est fortement favorisée en présence de sulfoxyde.

Plusieurs scénarios peuvent être envisagés pour expliquer le(s) rôle(s) des sulfoxydes au niveau des différentes régiosélectivités observées. Pour des raisons stériques, le produit branché, obtenu lors de l'utilisation de ligand disulfoxyde **SS**, doit être obtenu via une attaque de l'acétate en sphère interne (Schéma 42, en haut). Le produit linéaire lui, obtenu lors de l'utilisation de DMSO, peut dériver d'une attaque externe à la sphère de coordination du métal (Schéma 42, en bas). Le produit branché viendrait donc d'un intermédiaire π -allylpalladium neutre, tandis que le produit linéaire viendrait d'un intermédiaire π -allylpalladium cationique. Contrairement à l'intermédiaire cationique, l'intermédiaire neutre n'est pas assez électrophile pour être attaqué par l'acétate. La présence d'un ligand π -acide permettrait d'accroître cette électrophilicité. La BQ devrait de ce fait être complexée au palladium dans le cas de l'utilisation de ligand disulfoxyde **SS**. Dans le cas de l'obtention du produit linéaire, le DMSO étant en grand excès, on peut supposer qu'il déplace l'équilibre et que la BQ ne soit dans ce cas pas complexée au palladium.

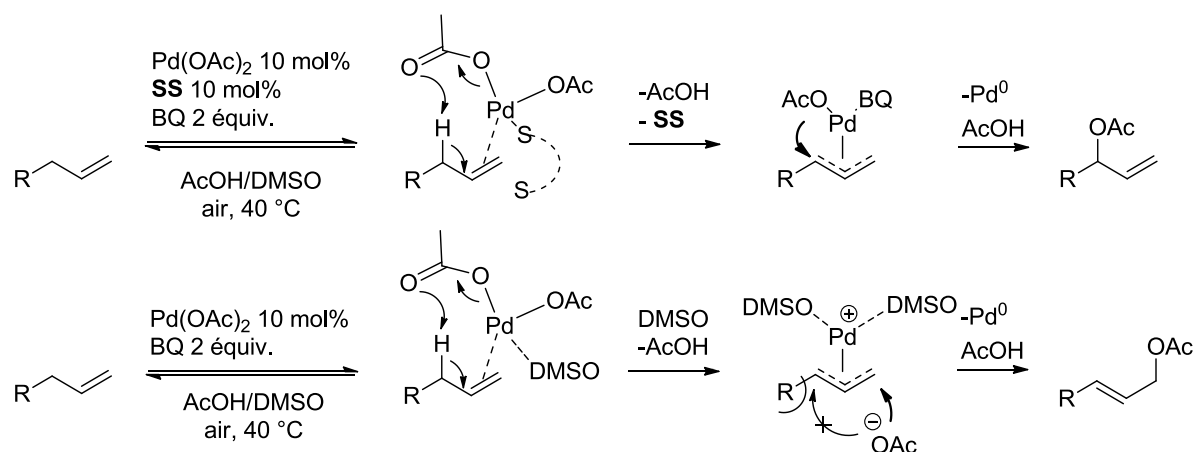


Schéma 42 : Scénarios envisagés permettant d'expliquer la régiosélectivité obtenue selon les sulfoxydes utilisés.

Stambuli a quant à lui développé des ligands de type alkoxythioéther **S-3**,⁷² permettant également de favoriser l'obtention du produit d'acétoxylation linéaire **66**. Les études mécanistiques réalisées suggèrent que dans ces conditions réactionnelles, un équilibre entre le produit branché et le produit linéaire existe. Il a récemment montré que l'utilisation du tétrahydrothiophène **S-4** en tant que ligand permettait d'obtenir de meilleurs rendements (Schéma 43).⁷³

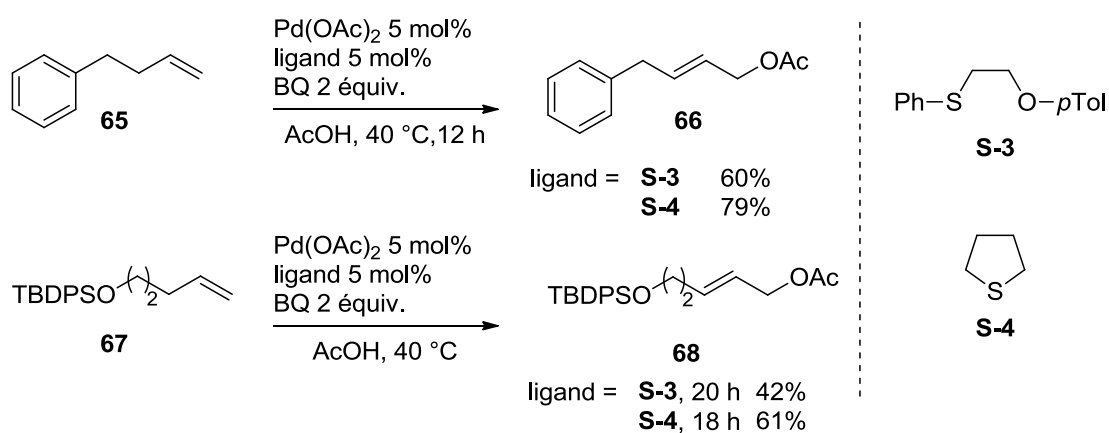


Schéma 43 : Utilisation de ligands (alkoxy)thioéther pour l'obtention de produits acétoxylinéaires.

Comme décrit lors du chapitre I, Stahl a mis au point une méthode d'acétoxylation d'alcènes terminaux permettant d'accéder uniquement aux produits linéaires, utilisant le DAF comme ligand et le dioxygène comme oxydant (Schéma 18).³⁵ Des études réalisées par les auteurs ont permis de

⁷² Henderson, W. H.; Check, C. T.; Proust, N.; Stambuli, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 824.

⁷³ Le, C. C.; Kunchithapatham, K.; Henderson, W. H.; Check, C. T.; Stambuli, J. P. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11153.

montrer qu'en plus de faciliter la réoxydation du palladium(0) par le dioxygène, le DAF permettait également de promouvoir l'étape d'activation de la liaison C-H allylique ainsi que l'attaque nucléophile de l'acétate. Le DAF pourrait donc être considéré comme un analogue de la BQ, excepté le fait qu'il ne puisse réoxyder lui-même le palladium(0).

Les conditions utilisées pour l'oxydation d'alcènes terminaux en conditions aérobies sans ligands, décrites par Kaneda³⁹ que nous avons évoquées dans le chapitre I (Schéma 19), ont également pu être appliquées en présence de NaOAc et d'acide acétique afin de permettre l'obtention majoritaire du produit d'acétoxylation linéaire **70** (Schéma 44).

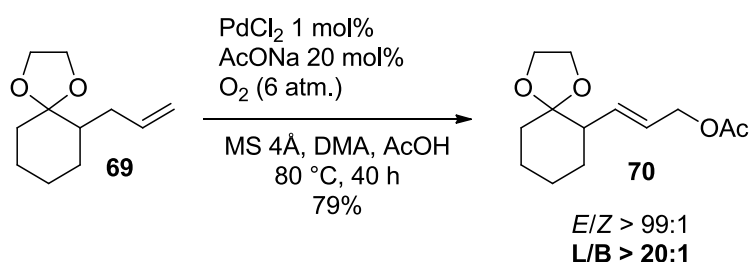


Schéma 44 : Acétoxylation en conditions aérobies sans ligand.

Récemment, Liu et Itami ont montré que l'utilisation d'un ligand sulfoxyde-oxazoline (**sox-1**)⁷⁴ chiral énantio pur permettait d'obtenir le produit branché avec une excellente sélectivité (Schéma 45). Cependant, aucun excès énantiomérique supérieur à 5% n'a pu être détecté.

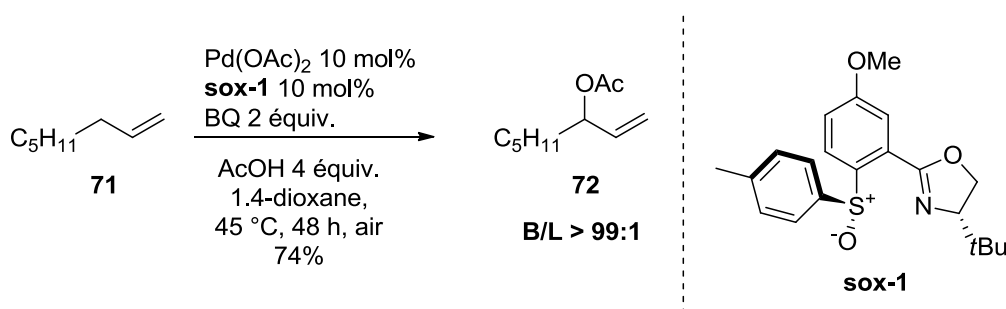


Schéma 45 : Utilisation d'un ligand sulfoxyde-oxazoline **sox-1**.

Une version asymétrique a néanmoins été développée par White, faisant intervenir un co-catalyseur de type acide de Lewis à base de sel de chrome(III) énantio pur [**Cr(salen)**], et menant à des excès énantiomériques modérés (Schéma 46).⁷⁵

⁷⁴ Kondo, H.; Yu, F.; Yamaguchi, J.; Liu, G.; Itami, K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4212.

⁷⁵ Covell, D. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6448.

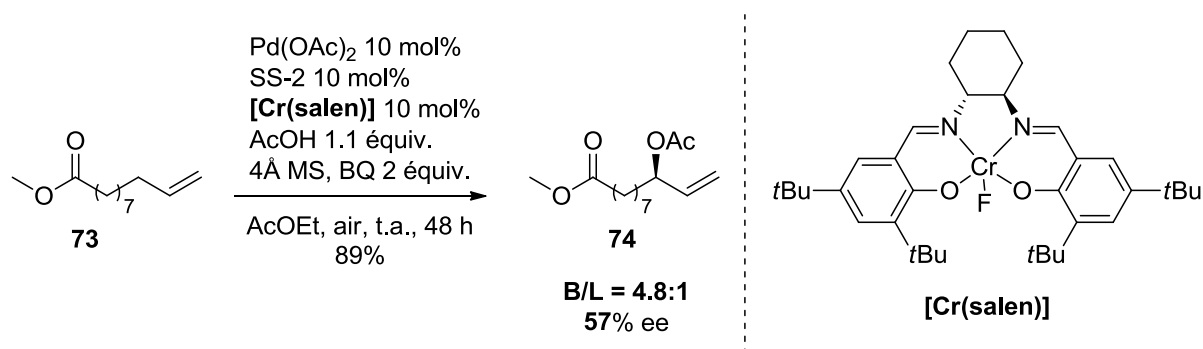


Schéma 46 : Acétoxylation allylique asymétrique.

Plusieurs scénarios permettant d'expliquer le mode d'action du $[\text{Cr}(\text{salen})]$ dans cette acétoxylation énantiosélective ont été proposés par les auteurs. Le premier scénario envisagé propose une coordination du $[\text{Cr}(\text{salen})]$ à la BQ (Schéma 47, à gauche), permettant ainsi de diriger l'attaque de l'acétate par sphère interne sur une face plutôt que l'autre. Les deux autres envisagent quant à eux une attaque de l'acétate, coordonné au $[\text{Cr}(\text{salen})]$, par un mécanisme de sphère externe. Cette coordination permet là aussi de diriger l'attaque sur une face davantage que sur l'autre (Schéma 47, au milieu et à droite). Il est également envisageable dans ce cas que la BQ soit aussi coordonnée au $[\text{Cr}(\text{salen})]$ (Schéma 47, à droite).

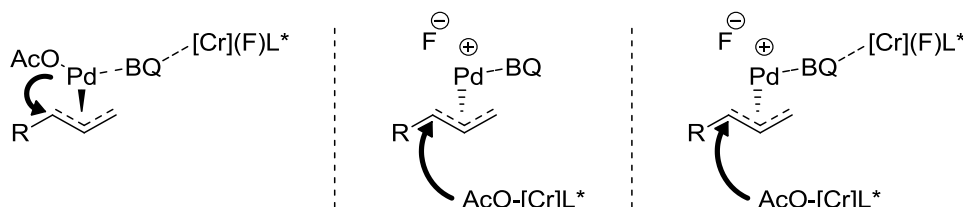


Schéma 47 : Scénarios proposés permettant d'expliquer le mode d'action du $[\text{Cr}(\text{salen})]$.

White a également montré qu'il était possible de réduire le nombre d'équivalents d'acide carboxylique à trois,⁷⁶ et que l'ajout de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) permettait de varier ces acides.⁷⁷ Ces constatations permettent l'accès à une grande diversité d'esters allyliques, et ce même à partir de substrats sensibles aux conditions acides (Schéma 48).

⁷⁶ Généralement, le nombre d'équivalents d'acide est de quatre. Dans certains cas, il est même utilisé en tant que solvant.

⁷⁷ a) Covell, D. J.; Vermeulen, N. A.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8217. b) Vermeulen, N. A.; Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11323.

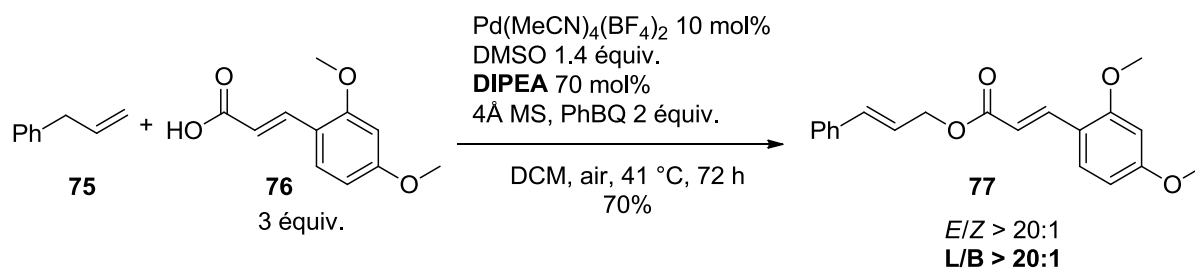


Schéma 48 : Synthèse d'ester allylique catalysée au palladium(II).

De même, Muzart et Le Bras ont montré qu'il était possible de réaliser l'acyloxylation d'alcools benzyliques et/ou homoallyliques **78** en travaillant en conditions basiques, et conduisant ainsi majoritairement au produit linéaire **79** (Schéma 49).⁷⁸ Les auteurs suggèrent l'existence d'une espèce de palladium anionique du fait des conditions basiques utilisées. Des analyses ESI-MS(+) montrant la présence d'espèces $[\text{Li}_2\text{Pd}(\text{RCO}_2)_4, \text{Li}]^+$ ont permis de confirmer cette hypothèse.

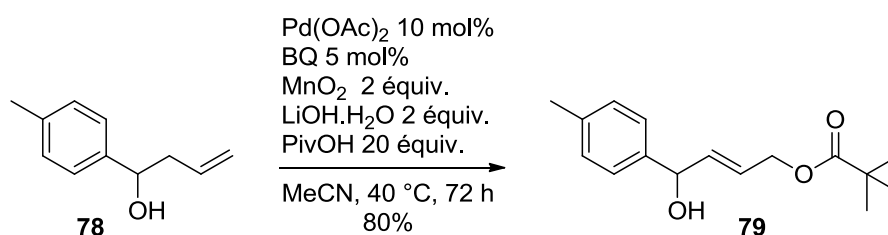


Schéma 49 : Acyloxylation d'alcools benzyliques homoallyliques.

Malik a rapporté l'acyloxylation de substrats insaturés hétérocycliques.⁷⁹ Ces derniers sont grandement utilisés en industrie pharmaceutique. Cependant, la présence de ces hétéroatomes ayant un comportement de type base de Lewis peut compromettre la réaction du fait d'une trop forte coordination avec le palladium(II), empêchant ce dernier de se coordonner à la double liaison. En effet, dans des conditions de C-H activation classiques telles que celles décrites par White, aucune réactivité n'est observée de la part du substrat **80** qui comporte un motif pyridine (Schéma 50, équation (1a)). L'ajout d'un acide de Lewis permet d'empêcher cette coordination et d'obtenir majoritairement le produit d'acétoxylation linéaire **81** (Schéma 50, équation (1b)). Remplacer le groupement pyridine par son analogue *N*-oxide **82** permet également d'obtenir le produit d'acyloxylation désiré ; le produit majoritaire étant cette fois-ci le produit branché **83** (Schéma 50,

⁷⁸ Thiery, E.; Aouf, C.; Belloy, J.; Harakat, D.; Le Bras, J.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1771.

⁷⁹ Malik, H. A.; Taylor, B. L. H.; Kerrigan, J. R.; Grob, J. E.; Houk, K. N.; Du Bois, J.; Hamann, L. G.; Patterson, A. W. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2352.

équation (2)). Les conditions décrites précédemment, développées par Stahl utilisant le ligand **DAF**, ont également permis l'obtention majoritaire du produit d'acétoxylation linéaire à partir du dérivé *N*-oxyde-pyridine **82** (Schéma 50, équation (3)).

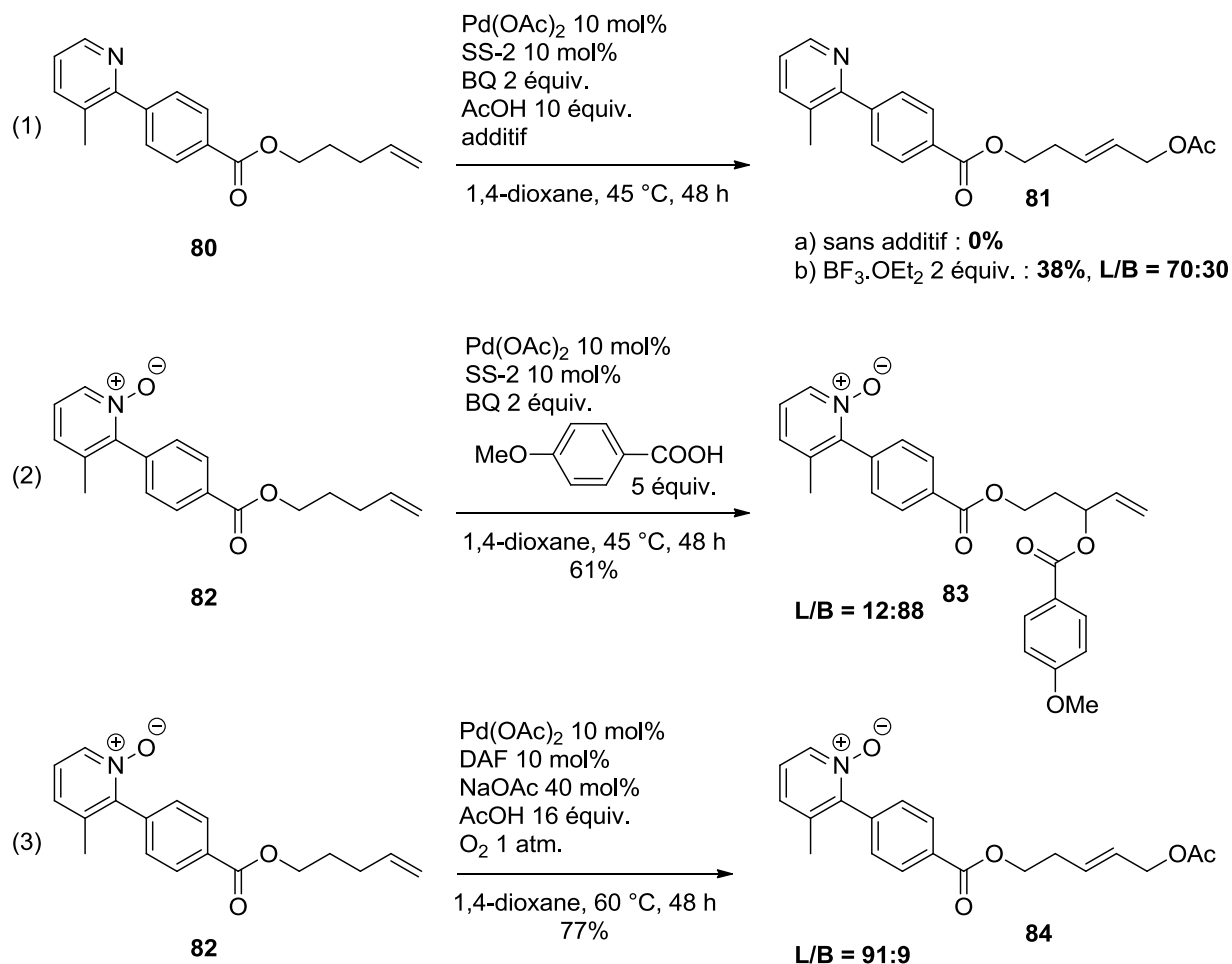


Schéma 50 : Acyloxylation de composés comportant un motif pyridine.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, Szabó a rapporté l'acyloxylation d'alcènes terminaux **85** et cycliques **87** utilisant des oxydants forts à base d'iode(III) hypervalent, suggérant l'existence d'un intermédiaire π -allylpalladium(IV) (Schéma 51).^{44,45}

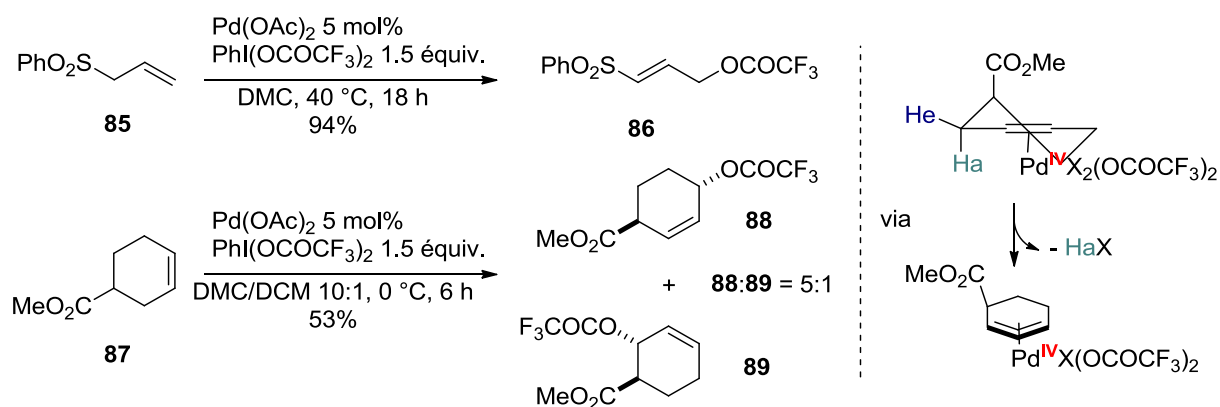


Schéma 51 : Acyloxylation d'alcènes via un intermédiaire π -allylpalladium(IV).

Stambuli a décrit l'acétoxylation de vinylsilanes **90**, où seuls les isomères de configuration *Z* ont donné lieu à une conversion en produit branché **91**. Dépendamment de l'oxydant utilisé, la configuration de la double liaison du produit obtenu n'est pas la même. En effet, dans des conditions par ailleurs identiques, l'utilisation de BQ comme oxydant ne mène qu'à l'isomère *E*, tandis que l'utilisation de PhI(OAc)₂ conduit à un mélange où l'isomère *Z* est le produit majoritaire (Schéma 52).⁴⁶

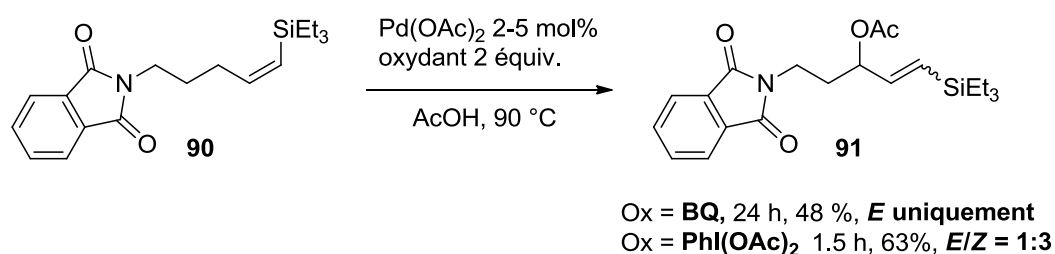


Schéma 52 : Acétoxylation de vinylsilanes.

Dans le cas du PhI(OAc)₂, les auteurs suggèrent également l'existence d'une espèce π -allylpalladium(IV). Ils justifient la diastéréosélectivité obtenue par le fait que, dans le cas de l'utilisation de la BQ, l'élimination réductrice serait lente et donc favoriserait une isomérisation π - σ - π à partir de l'intermédiaire *anti*- π -allylpalladium formé, permettant de ce fait l'obtention de l'intermédiaire *syn*- π -allylpalladium, thermodynamiquement plus stable. L'élimination réductrice conduirait ainsi au produit *E*. Dans le cas de l'utilisation du PhI(OAc)₂, l'élimination réductrice du Pd(IV) au Pd(II) serait en revanche plus rapide, et donc empêcherait une telle isomérisation favorisant ainsi la formation du produit *Z* (Schéma 53).

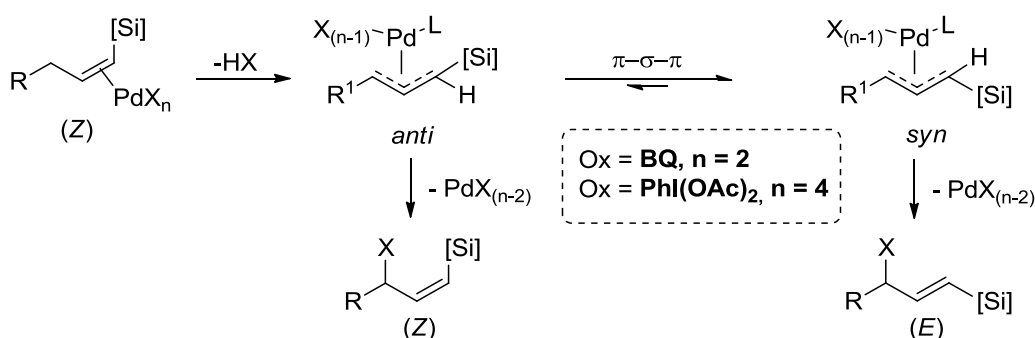


Schéma 53 : Diastéréosélectivité contrôlée par les oxydants.

II-A-2-Réactions intramoléculaires

Utilisant les mêmes conditions que lors de l'acétoxylation d'alcènes terminaux, White a rapporté la synthèse de diverses macrolactones **93** à partir d'acides insaturés (Schéma 54).⁸⁰ Des macrolactones allant jusqu'à 19 chaînons ont ainsi pu être synthétisées avec de bons rendements.

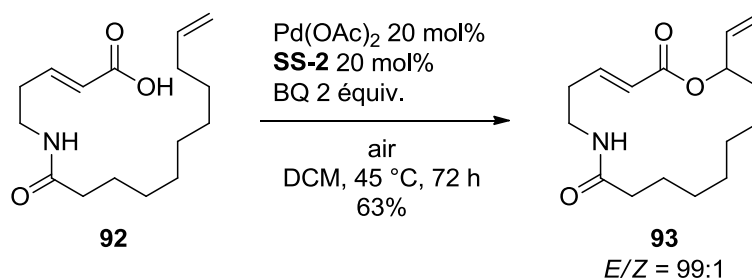


Schéma 54 : Synthèse de macrolactones catalysée au palladium(II).

Cette méthodologie a pu être adaptée lors de l'avant dernière étape de la synthèse totale du 6-deoxyérythronolide B (**6-dEB**), le précurseur de l'érythromycine, un antibiotique utilisé pour le traitement d'infections telles que la syphilis, la chlamydia, ou bien encore contre l'acné. Le produit cyclisé **95** est alors obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 55).⁸¹ Le seul inconvénient de cette stratégie réside dans le fait qu'un important taux catalytique soit nécessaire. Une dernière étape d'hydrogénation et de déprotection permet d'obtenir le **6-dEB**.

⁸⁰ Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032.

⁸¹ Stang, E. M.; White, M. C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547.

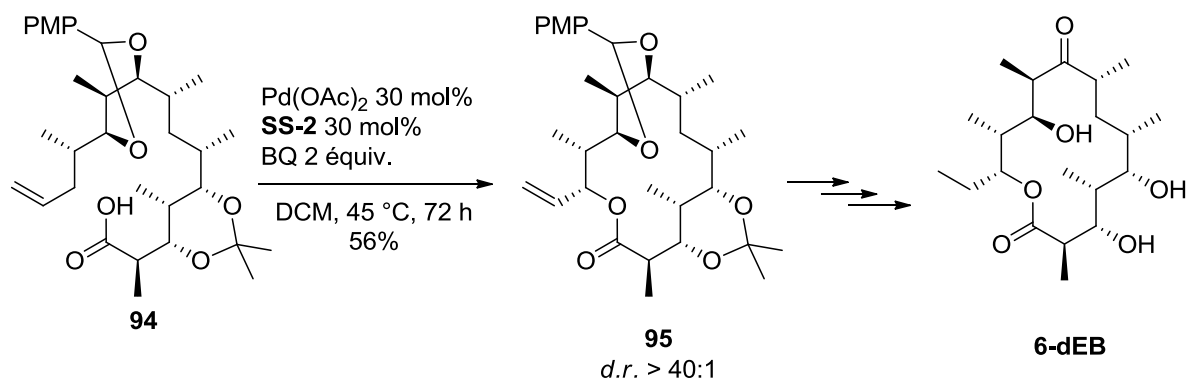


Schéma 55 : Etape de macrolactonisation catalysée au palladium(II) lors de la synthèse totale du **6-dEB**.

Les auteurs suggèrent que cette haute diastéréosélectivité est due à une coordination du palladium(II) à l'oxygène de l'acide, favorisant ainsi un mécanisme d'attaque nucléophile par sphère interne. En effet, l'ajout d'un équivalent de fluorure de tétra-*n*-butylammonium par rapport au palladium, connu pour coordonner le palladium⁸² et donc favoriser un mécanisme par sphère externe, entraîne une chute importante de la diastéréosélectivité (*d.r.* = 1.3:1).

Après avoir décrit l'acétoxylation intermoléculaire de vinylsilanes, Stambuli a étendu cette méthodologie à l'alkoxylation intramoléculaire de ces substrats **96** permettant la synthèse de furanes (Schéma 56).⁴⁶ Une fois encore, les isomères de départ *E* ne donnèrent lieu à aucune conversion. De plus, seuls les produits **97-(E)** furent obtenus lors de cette version intramoléculaire.

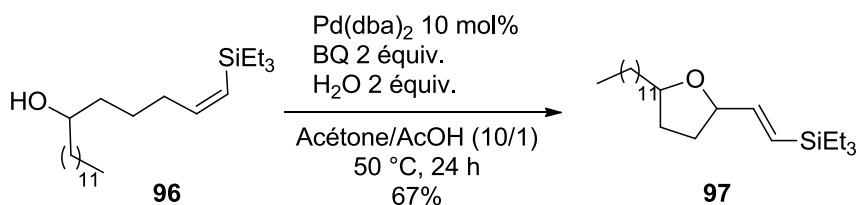


Schéma 56 : Alkoxylation intramoléculaire permettant la synthèse de furanes.

Comme nous l'avons déjà évoqué au cours du chapitre précédent, une autre alkoxylation intramoléculaire a été décrite par White, permettant la synthèse de chromanes, d'isochromanes et de pyranes à partir de phénols, d'alcools benzyliques et aliphatiques (Schéma 9).¹³ Cependant,

⁸² Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 155.

malgré l'ajout d'un co-catalyseur chiral, aucun excès énantiomérique ne fut observé. Les mêmes conditions ont permis la synthèse de dioxanones à partir d'acides carboxyliques correspondants.⁸³

Une version intramoléculaire énantiosélective a finalement été rapportée par Sasai lors de la synthèse de lactones **99**. De bons excès furent obtenus grâce à l'utilisation d'un ligand isoxazoline chiral (Schéma 57).⁸⁴ Des études mécanistiques utilisant des substrats deutérés et des mesures d'effet isotopique cinétique ont permis aux auteurs de proposer un mécanisme mettant en jeu une activation C-H allylique. Cette rationalisation mécanistique nous laisse toutefois dubitatifs.

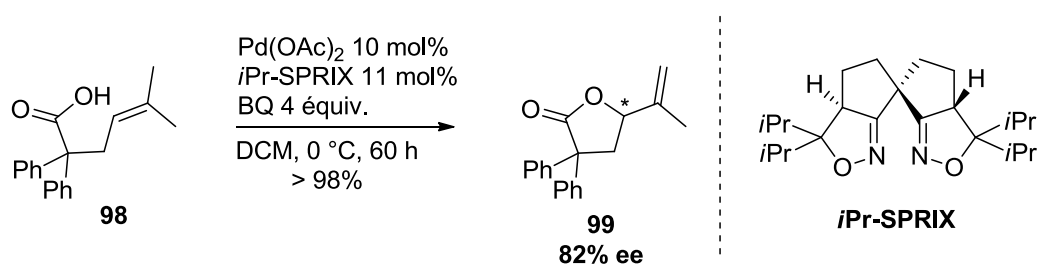


Schéma 57 : Acyloxylation intramoléculaire énantiosélective développée par Sasai.

Enfin, très récemment, White a décrit la synthèse d'oxazolidinones **101** à partir d'amines protégées par un groupement Boc **100** (Schéma 58).⁸⁵ La présence d'un acide phosphorique permet d'obtenir de bons rendements. D'après les auteurs, le rôle de ce dernier ne serait non pas d'aider à la déprotection, mais d'agir comme un ligand du palladium.

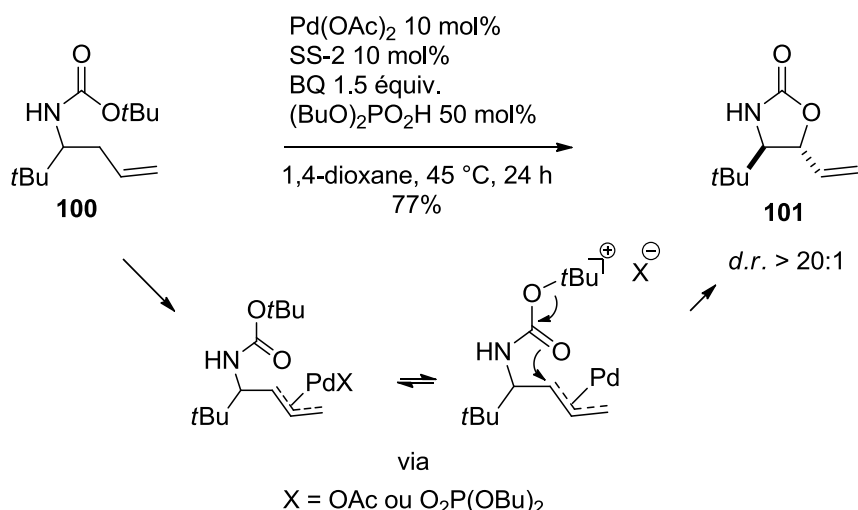


Schéma 58 : Synthèse d'oxazolidinones à partir d'amines.

⁸³ Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12584.

⁸⁴ Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506.

⁸⁵ Osberger, T. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11176.

II-B-Réactions d'amination

Les réactions d'amination allylique ont connu moins de succès que les réactions d'acyloxylation. En effet, la coordination entre le palladium(II) et l'azote très souvent entraîne un mécanisme de type aminopalladation.⁸⁶

II-B-1-Réactions intermoléculaires

Les premières réactions d'amination allyliques intermoléculaires ont été décrites simultanément par les groupes de White et Liu, utilisant des *N*-tosylcarbamates **103** comme nucléophiles azotés. L'utilisation d'un nucléophile plus faible permettrait alors d'éviter les réactions d'amino-palladation et de favoriser l'activation C-H.⁸⁶

White a utilisé les mêmes conditions que lors de l'acétoxylation allylique énantiosélective. La présence du co-catalyseur [Cr(salen)Cl] s'est montrée essentielle pour la réaction. Cependant, à l'inverse de l'acétoxylation, le produit linéaire **104** est obtenu exclusivement (Schéma 59).⁸⁷ Des études stœchiométriques ont permis de montrer une fois encore que le couple palladium-SS-2 permettait l'activation de la liaison C-H allylique, tandis que le couple BQ/co-catalyseur de chrome faciliterait l'étape de fonctionnalisation.

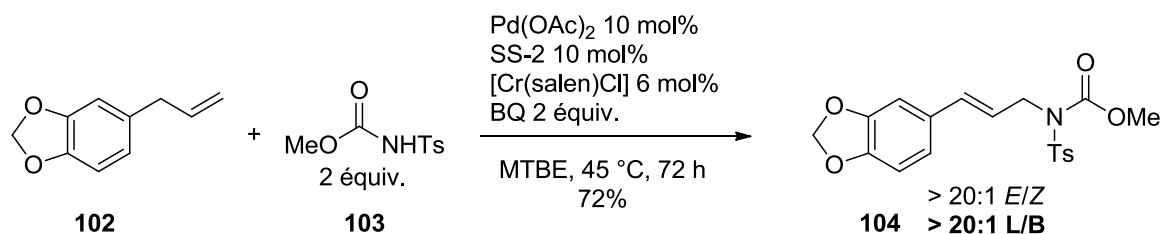


Schéma 59 : Amination allylique intermoléculaire développée par White.

Comme pour les réactions d'acétoxylation, White a montré que ce type de réaction pouvait être réalisé en conditions basiques, permettant l'utilisation de substrats sensibles aux acides.⁸⁸

S'inspirant des conditions décrites par Kaneda,³⁹ Liu a de son côté rapporté la même amination allylique en conditions aérobies (Schéma 60).⁸⁹ L'anhydride maléique, un ligand π -

⁸⁶ Liu, G.; Wu, Y. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 195.

⁸⁷ Reed, S. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3316.

⁸⁸ a) Reed, S. A.; Mazzotti, A. R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11701. b) Qi, X.; Rice, G. T.; Lall, M. S.; Plummer, M. S.; White, M. C. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4816.

⁸⁹ Liu, G.; Yin, G.; Wu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4733.

acidique, s'est montré essentiel pour la réaction. Des études mécanistiques utilisant un intermédiaire π -allylpalladium préformé ont permis de montrer que la réaction procède bien via une activation C-H allylique.

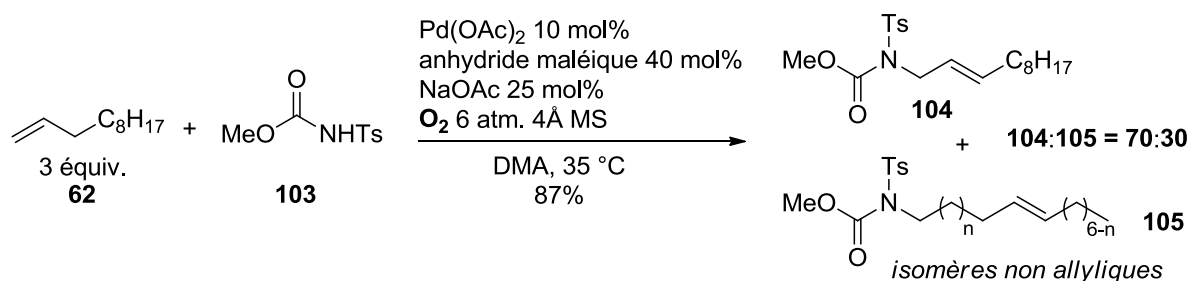


Schéma 60 : Amination allylique intermoléculaire en conditions aérobies.

En plus du produit linéaire, d'autres isomères non allyliques furent obtenus en quantité non négligeable. L'une des raisons de la formation de ces isomères pourrait être la réoxydation trop lente du palladium par le dioxygène. L'utilisation d'un oxydant plus fort pourrait alors accélérer cette étape de réoxydation et donc diminuer la quantité de sous produits d'isomérisation formés. Le système oxydant naphthoquinone (NQ)/PhI(OPiv)₂, s'est effectivement révélé efficace (Schéma 61).⁹⁰ Des réactions de contrôle ont permis de montrer une fois encore qu'un intermédiaire π -allylpalladium est impliqué dans la réaction. Le caractère irréversible de l'activation C-H et de l'attaque nucléophile a également été démontré.

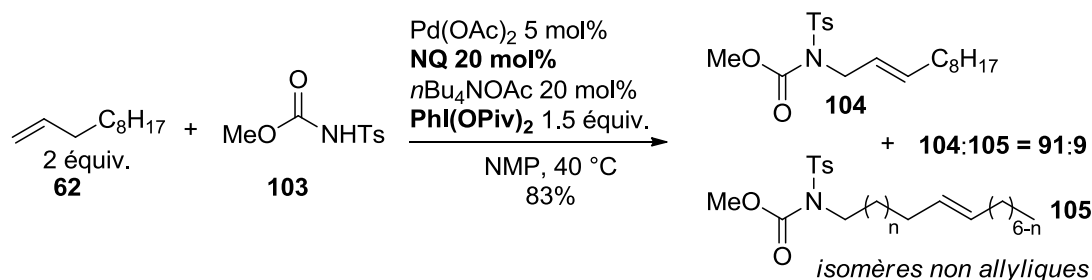


Schéma 61 : Amination allylique intermoléculaire utilisant un système NQ/PhI(OPiv)₂.

Par ailleurs, un effet isotopique cinétique n'a pu être observé qu'en présence de NQ (Schéma 62). Ce résultat signifie qu'en présence de NQ, l'activation de la liaison C-H est l'étape cinétiquement déterminante. Les auteurs suggèrent également que grâce à son caractère π -acidique, la NQ favorise la coordination du palladium à la double liaison.

⁹⁰ Yin, G.; Wu, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11978.

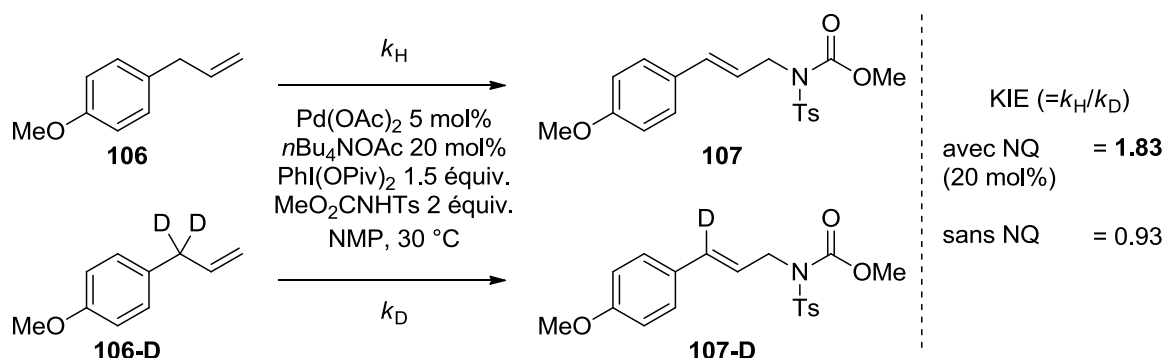


Schéma 62 : Mesure de l'effet isotopique cinétique.

Les auteurs se sont également penchés sur le degré d'oxydation du palladium de l'intermédiaire π -allyle et le mécanisme de réoxydation du palladium. Des réactions stœchiométriques réalisées en présence ou non d'oxydant (Iode(III) hypervalent et NQ) ont permis de montrer que le passage par un Pd(IV) n'était pas nécessaire à la réaction. Ces études n'ont cependant pas permis de confirmer ou d'infirmer l'implication d'un intermédiaire π -allylpalladium(IV) au cours de la réaction.

Récemment, le groupe de Zhang a décrit une méthode originale faisant intervenir le *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) **109**. Ce réactif jouant à la fois le rôle de nucléophile et d'oxydant (Schéma 63)⁹¹ permet de réaliser une importante économie d'atomes.

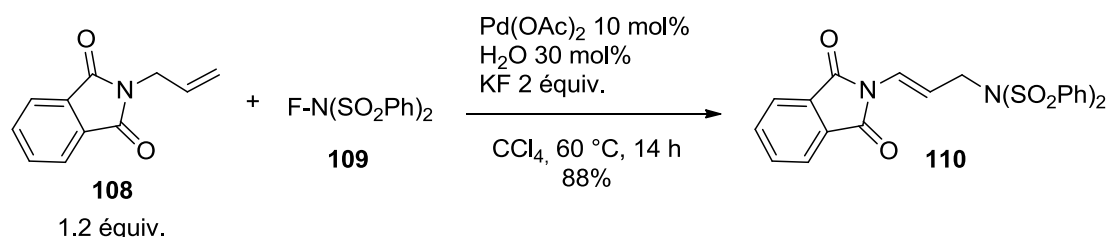


Schéma 63 : Amination allylique utilisant le NFSI.

Le mécanisme suivant est proposé par les auteurs : une étape d'addition oxydante du NFSI sur le complexe de permet d'obtenir l'intermédiaire Pd(II) **I**. Ce dernier réagit avec l'eau pour former l'intermédiaire Pd(II)-hydroxo **II** qui va alors être complexé par la double liaison et réaliser l'activation de la liaison C-H, formant l'intermédiaire π -allylpalladium(II) **IV**. La régénération de l'intermédiaire **I** peut alors être réalisée par une séquence élimination réductrice/addition oxydante (Pd(0)/Pd(II)), ou bien par une séquence oxydation/élimination réductrice (Pd(II)/Pd(IV)) (Schéma 64).

⁹¹ Xiong, T.; Li, Y.; Mao, L.; Zhang, Q.; Zhang, Q. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2246.

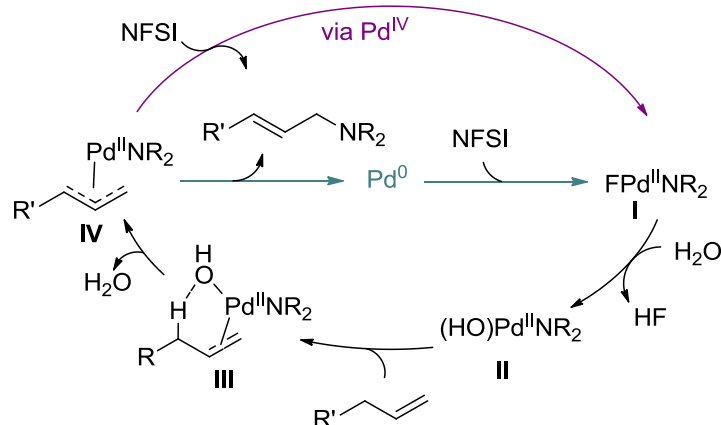


Schéma 64 : Mécanismes proposés pour l'amination allylique en présence de NFSI.

II-B-2-Réactions intramoléculaires

En 2007, White décrit la synthèse d'oxazolidinones à partir de *N*-sulfonylcarbamates via une amination allylique intramoléculaire, utilisant à nouveau ses conditions $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /ligand disulfoxyde SS-1, et PhBQ comme oxydant.⁹² Les diastérosélectivités et rendements obtenus sont fortement dépendants du groupement en position homo-allylique : un groupement branché donnera lieu à une très bonne diastérosélectivité mais un faible rendement, tandis qu'un groupement linéaire donnera l'inverse (Schéma 65). Une fois encore, des tests stœchiométriques ainsi que des expériences réalisées à partir d'isomères *Z* et *E*, où l'insaturation n'est plus en position terminale mais interne, ont permis de montrer que la formation d'un intermédiaire π -allyle avait bien lieu.

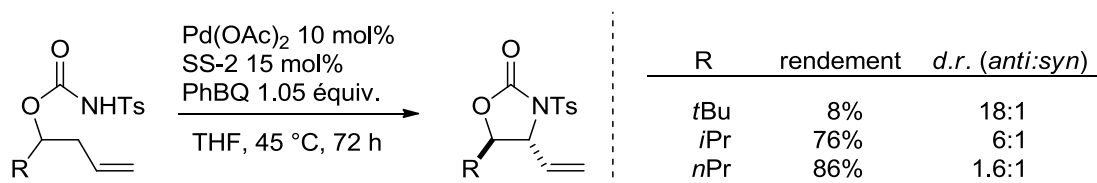


Schéma 65 : Synthèse d'oxazolidinones par amination allylique intramoléculaire.

Ces conditions ont ensuite été testées pour la synthèse d'oxazinanones, mais seuls de faibles rendements furent obtenus.

White a alors montré que le remplacement du groupement protecteur de l'azote de type tosyl par un groupement nosyl plus électroniquement appauvri, ainsi que l'ajout d'une quantité

⁹² a) Pour un exemple pionnier voir Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Paladino, G.; Penoni, A.; Zoni, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5627. b) Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7274.

catalytique d'acide *p*-nitrobenzoïque permettrait d'obtenir les cycles à 6 chaînons désirés **112** dans de bons rendements.⁹³ Le groupement nosyl permet en effet de rendre l'hydrogène porté par l'azote plus acide et donc plus facilement déprotonable, tandis que l'acide *p*-nitrobenzoïque permettrait de favoriser l'étape de réoxydation du palladium.¹⁵ De bonnes diastéréosélectivités furent observées, cette fois-ci en faveur du produit *syn* (Schéma 66).

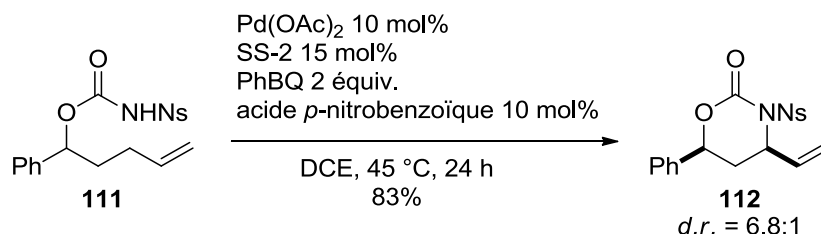


Schéma 66 : Synthèse de *N*-nosyl oxazinanones par amination allylique intramoléculaire.

Les mêmes conditions et groupements protecteurs ont ensuite été à nouveau testés pour la synthèse d'oxazolidinones **114** obtenues précédemment. Une amélioration des rendements ou une diminution du temps de réaction ont alors été observées (Schéma 67).

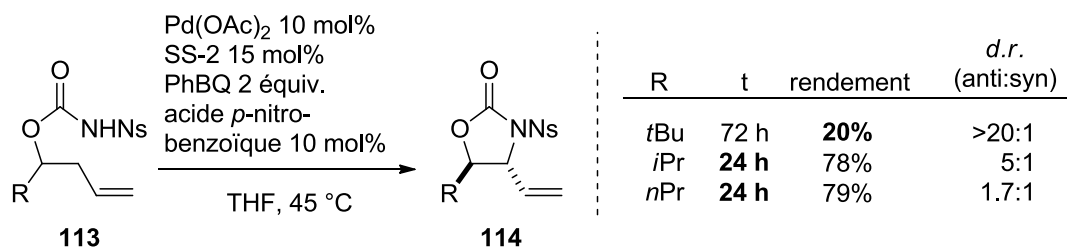


Schéma 67 : Amélioration des conditions réactionnelles lors de la synthèse d'oxazolidinones.

La même stratégie a été utilisée lors de l'utilisation de substrats contenant des β -lactames **115**, aussi bien pour la synthèse d'oxazolidinones que d'oxazinanones. Une fois encore, l'ajout de co-catalyseur $[\text{Cr}(\text{salen})\text{Cl}]$ s'est révélé crucial, permettant une amélioration des rendements, mais de plus faibles diastéréosélectivités dans le cas des cycles à 6 chaînons (Schéma 68).^{88b} Aucune ouverture de β -lactames ne fut observée.

⁹³ Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11707.

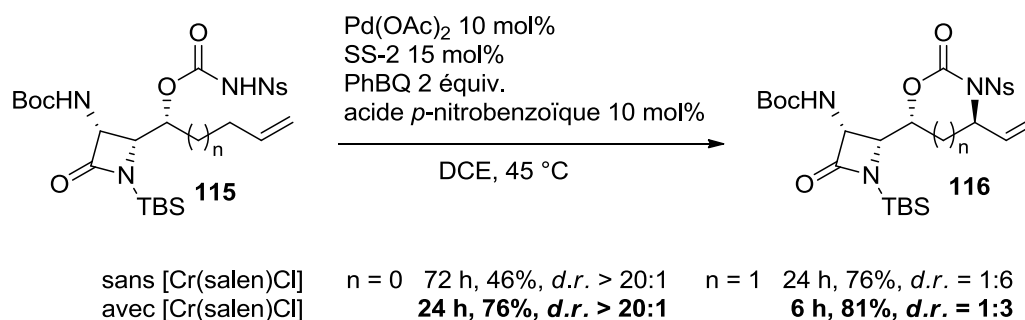


Schéma 68 : Utilisation de substrats contenant des β -lactames lors d'amination allylique.

De son côté, Poli a montré que l'ajout d'acide acétique permettait également d'obtenir les oxazinanones désirées **118** dans de bons rendements, avec de bonnes diastéréosélectivités et dans des temps de réaction plus courts.¹⁶ L'acide acétique a pu être introduit en tant que solvant permettant, en plus d'accélérer l'étape de réoxydation du palladium,¹⁵ d'empêcher la décomposition de l'hydruide de palladium HPdOAc⁹⁴ et de favoriser la formation de l'espèce active de palladium cationique grâce à la protonation du ligand acétate.⁹⁵ Des comparaisons systématiques avec l'utilisation du DCM comme solvant ont pu montrer l'efficacité de ce système (Schéma 69).

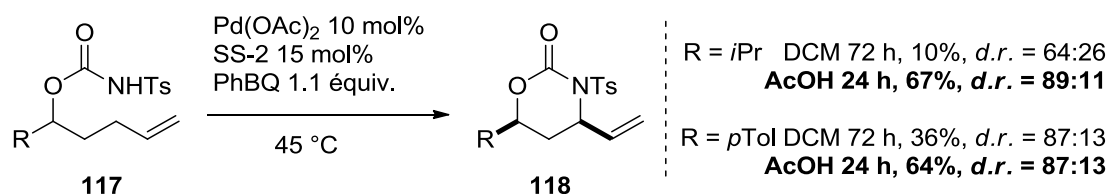


Schéma 69 : Utilisation efficace de l'acide acétique lors de la synthèse d'oxazinanones.

Récemment, White,⁹⁶ puis Hara,⁹⁷ ont décrit la synthèse d'urées cycliques via une réaction d'amination allylique. Hara décrit la synthèse d'urées cycliques à 5 et 6 chaînons à partir de *N*-tosyl urées protégées par un groupement Boc **120**, les urées non protégées ou protégées par un groupement trop peu électron-attracteur ne menant pas au produit désiré (Schéma 70). L'utilisation du Pd(TFA)₂, plus électrophile que le Pd(OAc)₂, permet une nette amélioration des rendements. L'acidité du proton porté par l'azote ainsi que le caractère électrophile de l'insaturation sont donc deux paramètres cruciaux pour cette réaction.

⁹⁴ Negishi, E.-I.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, Y. S.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365.

⁹⁵ Gomez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 767.

⁹⁶ Strambeanu, I. I.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12032.

⁹⁷ Nishikawa, Y.; Kimura, S.; Kati, Y.; Yamazaki, N.; Hara, O. *Org. Lett.* **2015**, 17, 888.

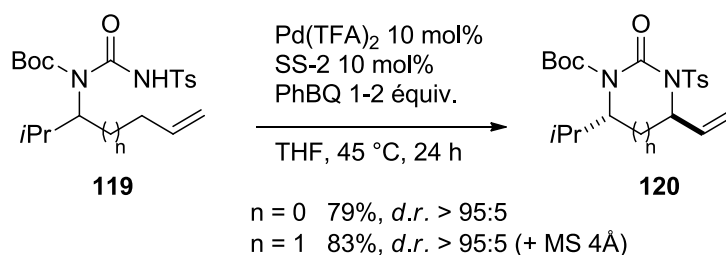


Schéma 70 : Synthèse de *N*-tosyl urées cycliques.

White utilise quant à elle des *N*-nosyl urées non protégées **121** et du Pd(OAc)_2 . Elle montre que dépendamment des conditions, une urée cyclique **123** ou une amino-oxazoline **122** peuvent être obtenues. (Schéma 71). En effet, la présence d'un acide de Lewis permet, en se coordinant à l'azote, de défavoriser l'attaque nucléophile de ce dernier et donc de favoriser celle de l'oxygène. En effet, lorsque le triflate d'argent ou le $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ sont introduits en quantité catalytique et en présence de ligand disulfoxyde, les amino-oxazolines **122** sont obtenues dans de bons rendements. En revanche, en absence de ce ligand, seules les urées cycliques **123** sont isolées.

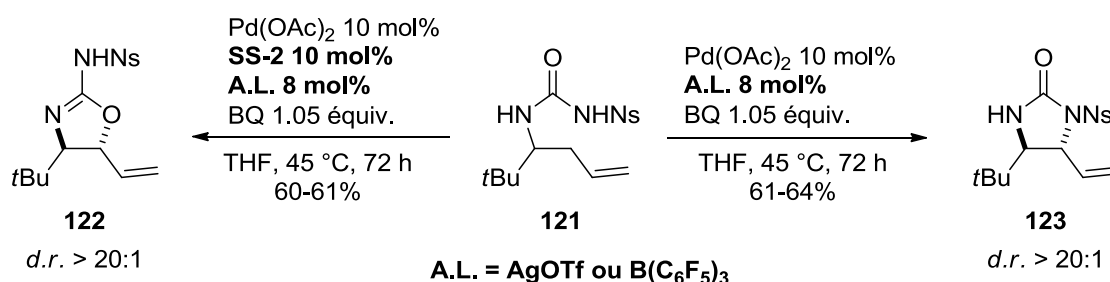


Schéma 71 : Synthèse sélective d'urées cycliques ou d'amino-oxazolines à partir de *N*-nosyl urées.

Il apparaît donc clair que le ligand disulfoxyde joue un rôle décisif quant à la sélectivité obtenue. D'après les auteurs, alors que l'obtention des amino-oxazolines en présence de ligand aurait lieu via une activation C-H allylique, l'obtention des urées cycliques en absence de ligand parviendrait d'une isomérisation de la double liaison suivie d'une aminopalladation. Les auteurs ont pour cela montré que dans les mêmes conditions, l'isomère **126** où la double liaison se situe en position interne, donne le même résultat que le substrat **124** portant l'insaturation terminale (Schéma 72).

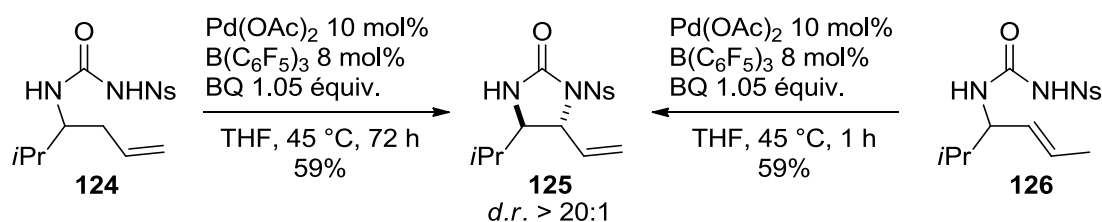


Schéma 72 : Formation de la même urée cyclique **125** à partir de précurseurs isomériques **124** et **126**.

Les spéculations des auteurs nous laissent toutefois plutôt sceptiques. En effet, comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre et comme nous le verrons plus tard, le ligand disulfoxyde n'est pas indispensable pour que l'activation C-H allylique ait lieu. Nous sommes en accord avec le fait que le substrat **126** donne lieu à une aminopalladation, mais la proposition que le substrat **124** ne donne pas lieu à une activation C-H nous laisse assez perplexes. Plus d'explications seront données dans le chapitre IV.

II-C- Réactions d'alkylation

Bien que les réactions d'alkylation allylique catalysées au palladium(0) aient été développées pour la première fois au début des années 1970, celles catalysées au palladium(II) n'ont été développées que très récemment,⁹⁸ la première réaction ayant été rapportée en 2008 par Shi.⁹⁹ En présence de Pd(OAc)₂, d'un ligand disulfoxyde, de BQ et d'oxygène, il réalise des alkylations allyliques intra- et intermoléculaires de 1,3-diones avec de bons rendements (Schéma 73).

⁹⁸ Engelin, C. J.; Fristrup, P. *Molecules*, **2011**, 16, 951.

⁹⁹ Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12901.

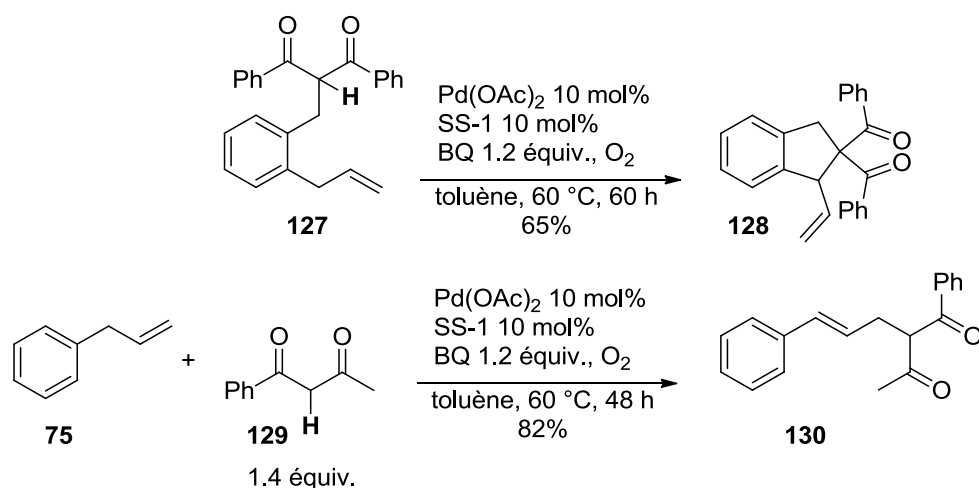


Schéma 73 : Premières alkylations allyliques catalysées par du Pd(II).

Trost a montré qu'en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de triphénylphosphine, de triéthylamine et de 2,6-diméthylbenzoquinone (DMBQ), des 1,4-diènes pouvaient facilement être alkylés par des cyano- et nitroesters **132**, donnant les 1,3-diènes **133** correspondants dans de bons rendements (Schéma 74).¹⁰⁰

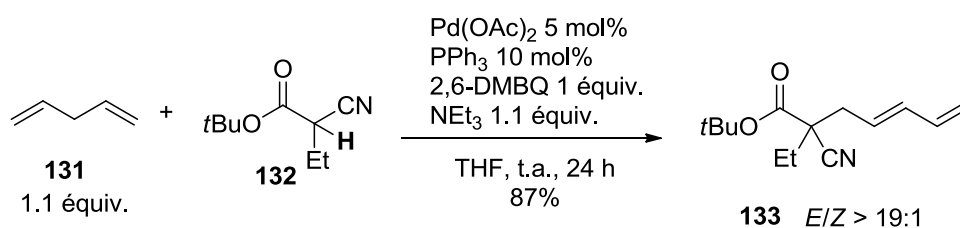


Schéma 74 : Alkylation allylique de 1,4-diènes.

Il a également montré qu'une version asymétrique menant à de bons rendements et de bons excès énantiomériques était possible (Schéma 75), utilisant pour cela un ligand phosphoramidite chiral **PN*1**.¹⁰¹

¹⁰⁰ Trost, B. M.; Hansmann, M. M.; Thaisrivongs, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4950.

¹⁰¹ a) Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A.; Donckele, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1523. b) Trost, B. M.; Donckele, E. J.; Thaisrivongs, D. A.; Osipov, M.; Masters, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2776.

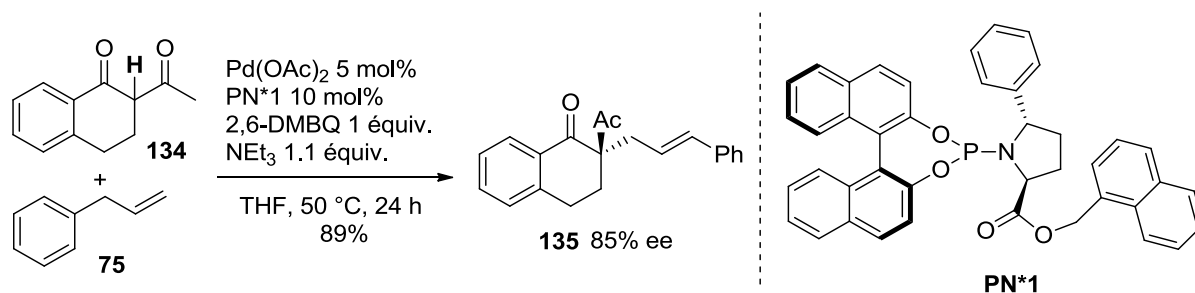


Schéma 75 : Alkylation allylique asymétrique catalysées par du Pd(II).

White¹⁰² et Guo¹⁰³ ont montré qu'il était possible d'alkyler des oléfines, activées ou non, avec un grand nombre de méthylènes **137** et méthines activés **140**, portant entre autres des fonctions trifluorométhyles (Schéma 76, bas), cyano et nitro (Schéma 76, haut).

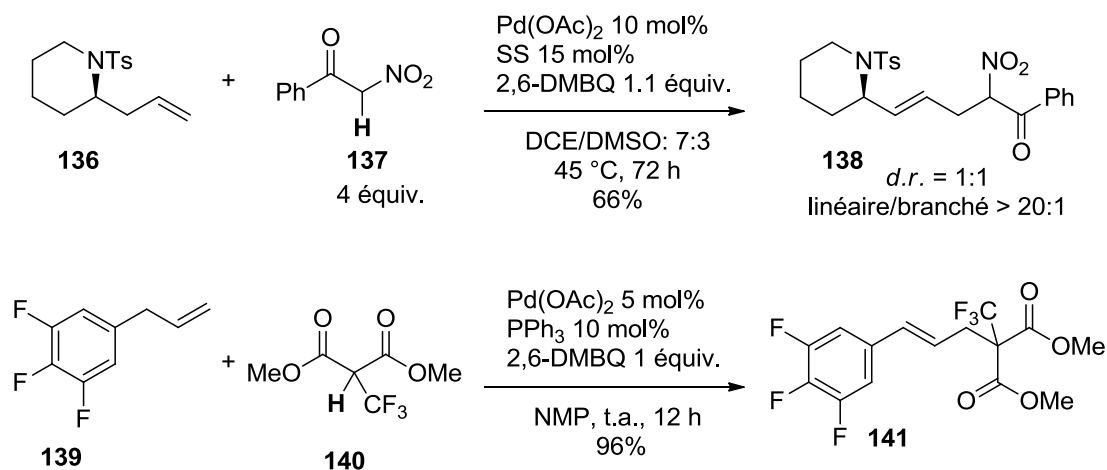


Schéma 76 : Diversité des nucléophiles et oléfines pouvant être engagés lors d'une alkylation allylique catalysée par du Pd(II).

Enfin, très récemment, Trost a décrit l'alkylation allylique de *N*-allyle imines **142** par des cyanoesters.¹⁰⁴ Tandis que les esters alkylés **143** conduisent aux 1-aza-1,3-diènes **144**, les esters aryliques **145** conduisent aux 2-aza-1,3-dienes **146** (Schéma 77).

¹⁰² a) Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090. b) Young, A. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6824. c) Howell, J. M.; Liu, W.; Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5750.

¹⁰³ Li, L.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8764.

¹⁰⁴ Trost, B. M.; Mahapatra, S.; Hansen, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6032.

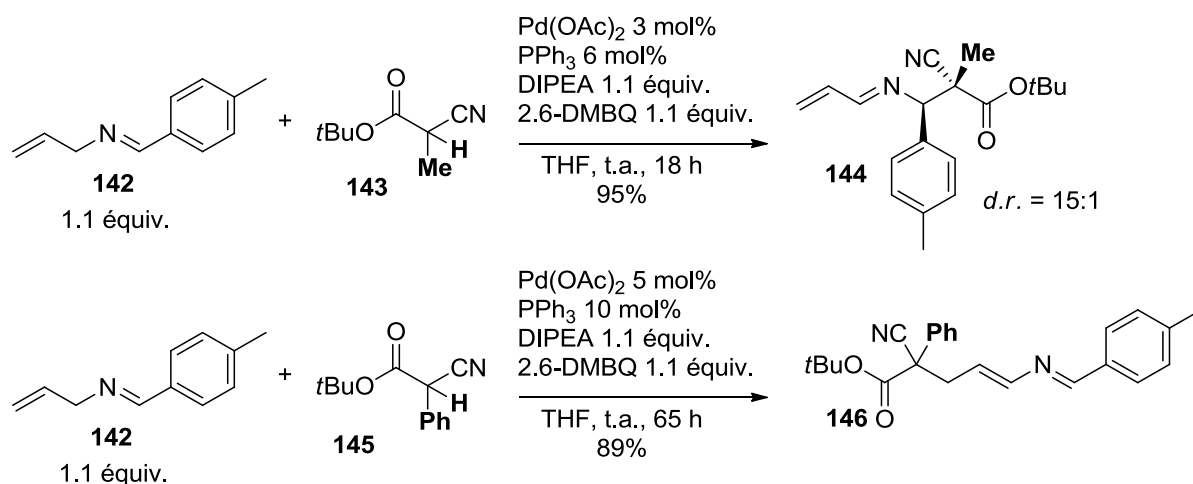


Schéma 77 : Alkylation de *N*-allyle imines.

Les auteurs suggèrent pour cela l'existence d'un équilibre entre l'intermédiaire 2-carba- et l'intermédiaire 2-aza- π -allyle (Schéma 78), le carbanion benzylique plus encombré et stabilisé préférant attaquer le complexe π -allylpalladium carboné et engendrant ainsi la formation du 2-aza-diène.

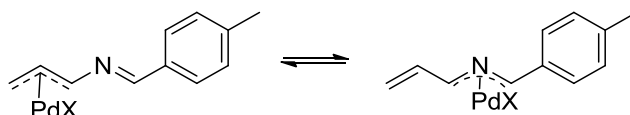


Schéma 78 : Equilibre entre les complexes 2-carba- et 2-aza- π -allylpalladium.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, plusieurs exemples de réactions d'activation de liaisons C-H allyliques catalysées au palladium(II) faisant intervenir des nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés ont été rapportés. Il faut savoir que d'autres exemples faisant intervenir des nucléophiles à base de silicium¹⁰⁵ et de fluor¹⁰⁶ ont également été développés.

¹⁰⁵ Larsson, J. M.; Zhao, T. S. N.; Szabo, K. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1888.

¹⁰⁶ Braun, M.-G.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12990.

Dans de nombreux cas, une ambiguïté mécanistique réside toujours entre activation de liaison C-H allylique ou nucléopalladation. De ce fait, des études mécanistiques sont bien souvent nécessaires afin de pouvoir déterminer le mécanisme en jeu.

Avant d'évoquer les études que nous avons réalisées, l'état de l'art des réactions de nucléopalladation sera présenté au cours du chapitre suivant.

Chapitre III : Nucléopalladation

Introduction

L'industrie chimique a connu un important tournant au milieu du vingtième siècle grâce au développement de réactions catalytiques à partir d'alcènes, telles que l'hydrogénation, l'hydroformylation, l'oligomérisation, la polymérisation, etc. Le procédé Wacker,¹ que nous avons déjà évoqué, en est un bon exemple, où l'oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde en présence d'eau est catalysée par un complexe de palladium.

Au cours de cette oxydation, l'eau joue le rôle du nucléophile et s'additionne sur la double liaison de l'éthylène par un mécanisme de nucléopalladation.

Le terme nucléopalladation s'emploie pour désigner l'addition concomitante, souvent réversible, d'un nucléophile et d'un atome de palladium sur une double (ou triple) liaison. Différents types de nucléophiles sont capables d'engendrer ce genre de réaction, les plus connus étant les nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés, permettant la formation de liaisons C-O, C-N et C-C respectivement, aussi bien de façon inter- que intramoléculaire. L'addition du nucléophile et du palladium peut s'effectuer de façon *trans* ou *cis*, ce qui influence la stéréochimie de l'intermédiaire σ -alkylpalladium formé (Schéma 79).

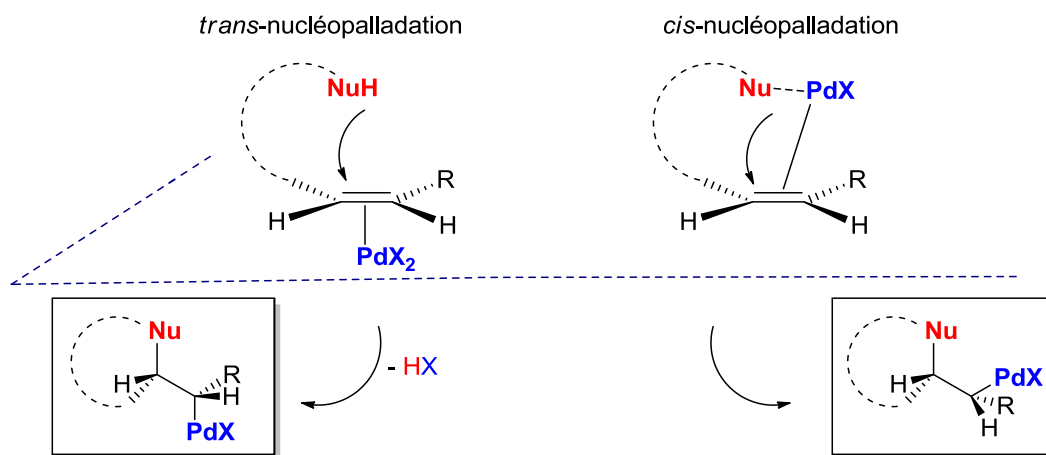


Schéma 79 : *Trans* et *cis* nucléopalladation.

Cet intermédiaire σ -alkylpalladium ainsi formé peut alors évoluer selon différentes voies (arylation, carbopalladation, carbonylation, transmétalement, déshydropalladation, etc) (Schéma 80), permettant ainsi l'accès à de nombreux types de cibles organiques.

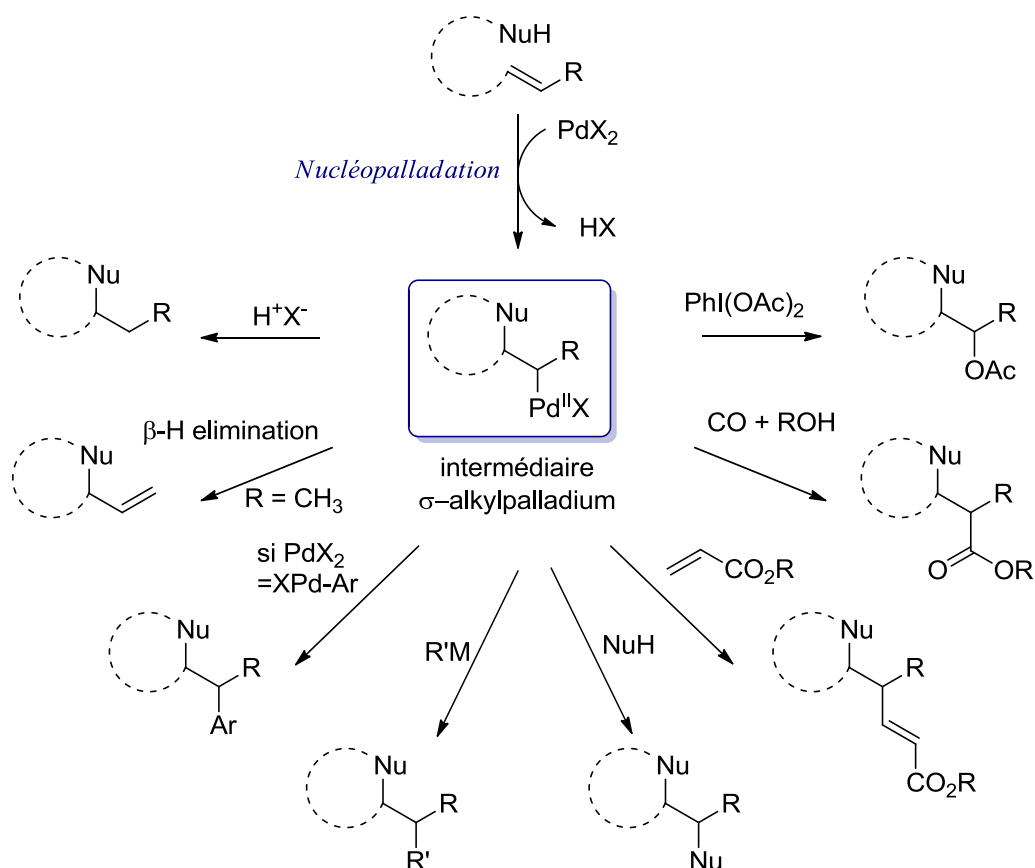


Schéma 80 : Différents devenir possible de l'intermédiaire σ -alkylpalladium.

Ce chapitre a pour but de décrire de façon non exhaustive les principales réactions de nucléopalladation, à savoir oxy-, amino- et carbopalladation, les différentes stéréochimies possibles et le devenir de l'intermédiaire σ -alkylpalladium.¹⁰⁷

I- Oxypalladation

I-A-Réaction de Wacker et eau en tant que nucléophile

Développé par la compagnie du même nom, le procédé Wacker permet la production en quantité industrielle d'acétaldéhyde à partir de l'éthylène, faisant intervenir des catalyseurs de palladium et de cuivre, en conditions aérobies.

Le mécanisme actuellement admis est le suivant (Schéma 81): dans un premier temps, le complexe de palladium(II) tétrachloropalladate est complexé par l'éthylène, formant le complexe η^2 -

¹⁰⁷ Pour des revues récentes, voir : a) Kočovský, P.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 36. b) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981.

éthylène-Pd **A** correspondant. Une molécule d'eau va alors se complexer au palladium, formant l'intermédiaire **B**, qui va ensuite subir une hydroxypalladation par l'ajout d'une deuxième molécule d'eau, donnant l'intermédiaire σ -alkylpalladium **C**. Une étape de déshydropalladation conduit à l'intermédiaire η^2 **D**. Ce dernier subit alors une hydropalladation menant à un nouvel intermédiaire σ -alkylpalladium **E**. Une nouvelle étape de déshydropalladation permet d'obtenir l'acétaldéhyde et un hydrure de palladium qui, par élimination réductrice, génère un Pd(0). Ce Pd(0) est alors réoxydé en tétrachloropalladate(II) par deux équivalents de CuCl₂. Le CuCl obtenu est à son tour réoxydé en CuCl₂ par le dioxygène. Dans les conditions industrielles classiques, une faible concentration en ions chlorure (<1M) est utilisée afin d'éviter la formation de sous produits chlorés.

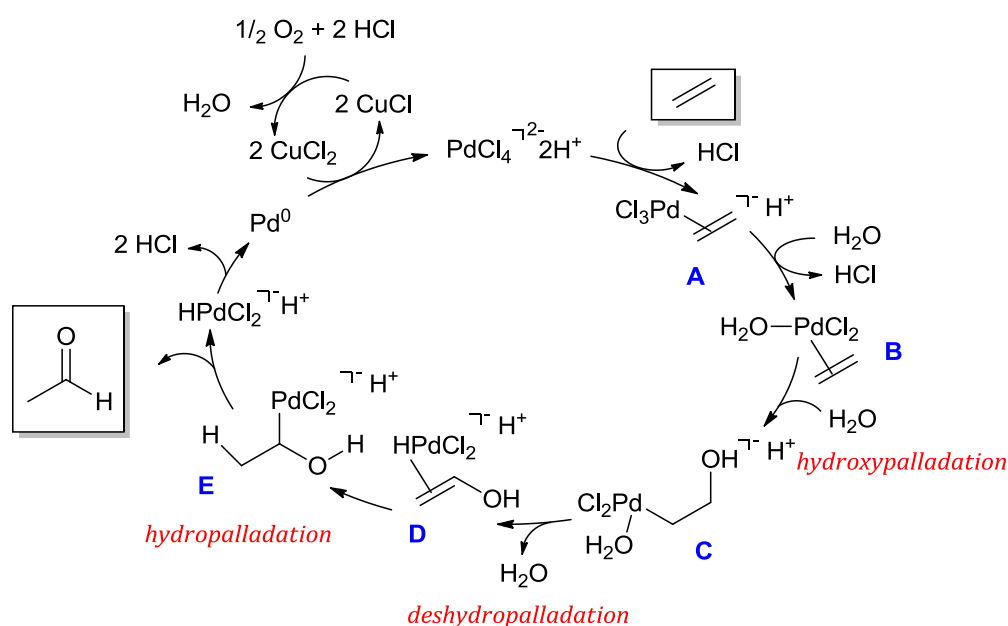


Schéma 81 : Mécanisme du procédé Wacker.

Bien que connue depuis longtemps, cette réaction fait encore de nos jours l'objet de nombreuses études. La stéréochimie de l'étape d'hydroxypalladation étant un mystère, de nombreuses études cinétiques, théoriques^{107a,108} et expérimentales ont été réalisées par plusieurs groupes.¹⁰⁷ L'absence de chiralité du produit obtenu, l'acétaldéhyde, en est la principale cause. Tandis que certains résultats laissent supposer que l'hydroxypalladation serait *cis*, d'autres laissent penser le contraire.

Henry a tout d'abord réalisé des études cinétiques amenant à supposer que l'étape d'hydroxypalladation ne pouvait pas avoir lieu via une addition anti.¹⁰⁹

¹⁰⁸ Pour une explication détaillée des différents calculs voir ref. 107a p.41-43.

¹⁰⁹ a) Henry, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3246. b) Keith, J. A.; Henry, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038.

D'autres équipes ont ensuite réalisé des études utilisant des conditions légèrement différentes de celles classiquement utilisées lors de l'oxydation de Wacker afin de déterminer la stéréochimie du produit obtenu, supposant que ces changements de conditions n'influeraient pas sur la stéréochimie de l'hydroxypalladation. Dans tous les cas, une *trans*-hydroxypalladation semble avoir lieu.

Il a par exemple été montré que dans des conditions faisant appel à une haute concentration en ions chlorure et en CuCl_2 , un sous produit chloré, la chlorhydrine, est obtenu. A de telles concentrations et utilisant le substrat deutéré **147**, Bäckvall a pu déterminer que le produit thréo **148** était obtenu, provenant d'une addition anti et donc d'une *trans*-hydroxypalladation (Schéma 82).¹¹⁰

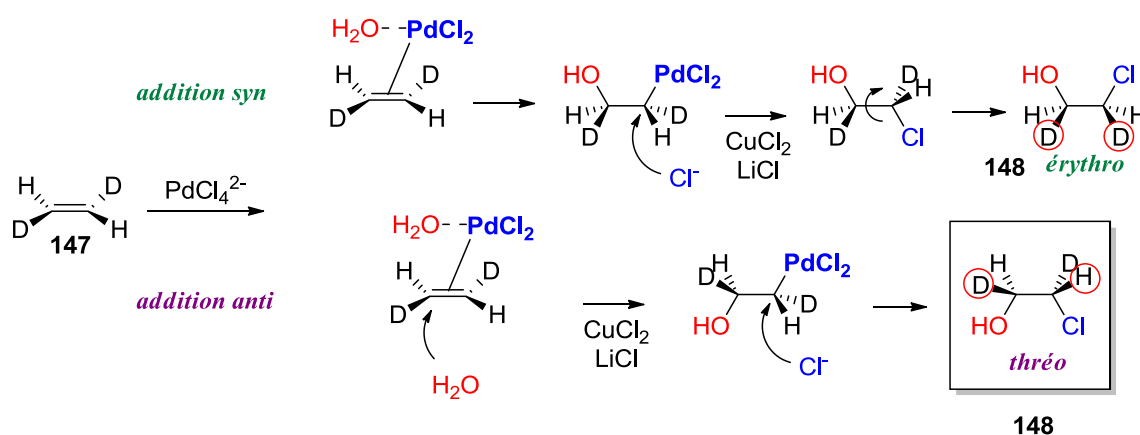


Schéma 82 : Mécanismes possibles lors de l'oxydation de Wacker avec une grande concentration en ions chlorures.

Cependant, des travaux plus récents réalisés une fois encore par Henry,¹¹¹ et confirmés par Goddard,¹¹² ont montré que le changement des conditions classiques modifiait la stéréochimie de l'hydroxypalladation. D'après ces résultats, une *cis*-hydroxypalladation aurait lieu lors de l'utilisation d'une faible concentration en ions chlorure, tandis qu'une *trans*-hydroxypalladation aurait lieu dans le cas inverse.

Toutefois, des travaux expérimentaux et théoriques menés il y a peu par Sigman,¹¹³ Stirling et Ujaque¹¹⁴ laissent à nouveau planer le doute.

¹¹⁰ a) Bäckvall, J.-E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 264. b) Bäckvall, J.-E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2411.

¹¹¹ a) Gregor, N.; Zaw, K.; Henry, P. *Organometallics*, **1984**, 3, 1251. b) Dumlao, C. M.; Francis, J. W.; Henry, P. M. *Organometallics*, **1991**, 10, 1400. c) Francis, J. W.; Henry, P. M. *Organometallics*, **1991**, 10, 3498. d) Hamed, O.; Henry, P. M.; Thompson, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7745.

¹¹² Keith, J. A.; Nielsen, R. J.; Oxgaard, J.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12342.

¹¹³ Anderson, B. J.; Keith, J. A.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11872.

¹¹⁴ Comas-Vives, A.; Stirling, A.; Lledos, A.; Ujaque, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8738.

A l'heure actuelle, aucune des deux voies n'a pu être totalement écartée ou validée, mais il apparaît évident que les conditions réactionnelles présentent une importance capitale quant à la stéréochimie de l'hydroxypalladation.

Le procédé Wacker a également été appliqué à d'autres alcènes, permettant la formation de méthyl-cétones, suivant généralement une régiosélectivité de type Markovnikov (Schéma 83).¹¹⁵ On parle alors de la variation de Tsuji. Un nombre important de fonctions sont tolérées, telles que les aldéhydes, les alcools, les esters, les éthers, les acides carboxyliques, les acétals, les halogénures, ... Grâce à cette réaction, les alcènes terminaux peuvent alors être considérés comme des méthyl-cétones « masquées ».

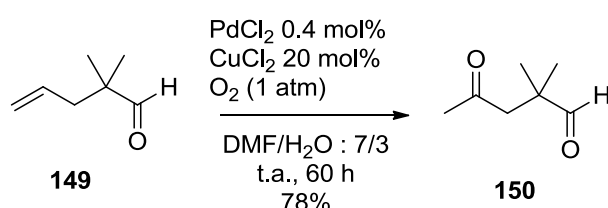


Schéma 83 : Réaction de Wacker appliquée aux alcènes suivant une régiosélectivité de type Markovnikov.

L'un des inconvénients du procédé Wacker est, comme nous l'avons vu, la formation de sous produits chlorés, tels que la chlorhydrine (Schéma 82). D'autres conditions ont alors été développées, faisant intervenir des oxydants à base de BQ, de manganèse, de peroxydes, d'acétate de cuivre, etc. L'équipe de Ding a par exemple décrit l'oxydation du styrène **151**, utilisant des ETMs comme système oxydant (Schéma 84).¹¹⁶ La BQ est introduite en quantité catalytique, et est à son tour oxydée par le NO_2 provenant de l'oxydation aérobie du monoxyde d'azote. Ce dernier est quant à lui obtenu par réaction de l'acide perchlorique et du nitrite de sodium.

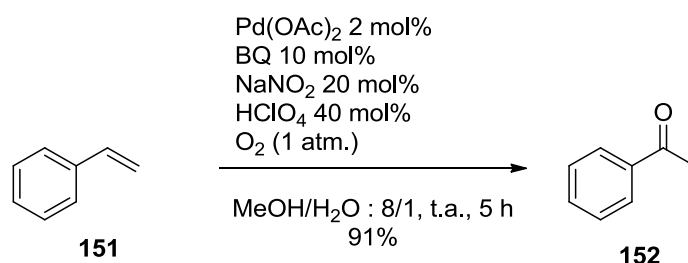


Schéma 84 : Alternative à l'utilisation de chlorure de cuivre lors du procédé Wacker.

¹¹⁵ a) Magnus, P. D.; Nobbs, M. S. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 273. b) Pauley, D.; Anderson, F.; Hudlicky, T. *Org. Synth.* **1989**, 67, 121.

¹¹⁶ Zhang, G.; Xie, X.; Wang, Y.; Wen, X.; Zhao, Y.; Ding, C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2947.

La présence d'un hétéroatome en position allylique peut influencer la régiosélectivité. En 1995, Kang a en effet montré que, dans les conditions de Wacker classiques, les alcools allyliques et leurs dérivés menaient à un mélange non séparable de cétone et d'aldéhyde (Schéma 85).¹¹⁷

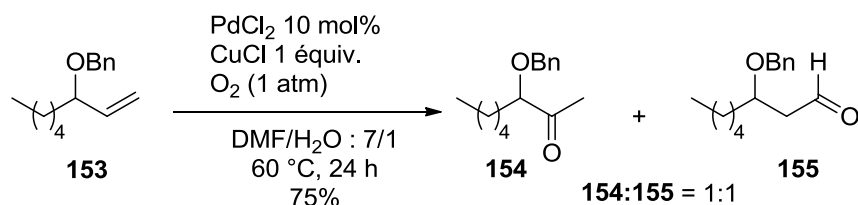


Schéma 85 : Réaction de Wacker non régiosélective d'alcool allyliques.

De ce fait, des conditions particulières ont été mises au point afin de permettre la formation sélective de cétones à partir de substrats comportant des hétéroatomes. Sigman a en effet rapporté l'utilisation du ligand oxazoline **Quinox** lors de l'oxydation régiosélective de dérivés d'alcools allyliques, où seuls les produits Markovnikov sont ainsi obtenus (Schéma 86).¹¹⁸

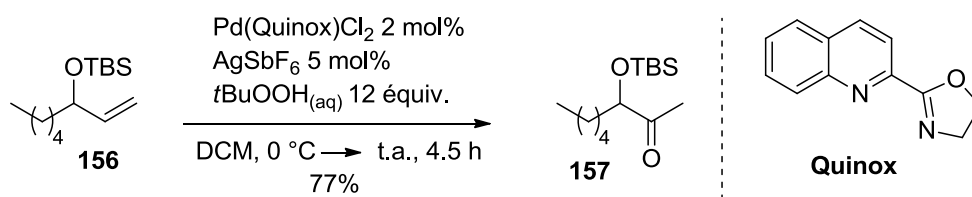


Schéma 86 : Oxydation de Wacker régiosélective de dérivés d'alcools allyliques.

Ceci étant, des réactions présentant une régiosélectivité de type anti-Markovnikov ont également été décrites, permettant ainsi la synthèse sélective d'aldéhydes, et ce à partir de substrats ne possédant pas d'hétéroatomes.¹¹⁹ Grubbs a par exemple rapporté l'oxydation sélective du styrène **151** est de ses dérivés en aldéhydes **158** en utilisant un solvant atypique, à savoir le *t*BuOH qui s'est révélé essentiel pour avoir cette sélectivité (Schéma 87).¹²⁰

¹¹⁷ Kang, S.-K. ; Jung, K.-Y.; Chung, J.-U.; Namkoong, E.-Y.; Kim, T.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4678.

¹¹⁸ Michel, B. W.; Camelio, A. M.; Cornell, C. N.; Sigman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6076.

¹¹⁹ Dong, J. J.; Browne, W. R.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 734.

¹²⁰ a) Teo, P.; Wickens, Z. K.; Dong, G.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3237. b) Dong, G.; Teo, P.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H. *Science*, **2011**, 333, 1609. c) Wickens, Z. K.; Morandi, B.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11257. d) Wickens, Z. K.; Skakuj, K.; Morandi, B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 890.

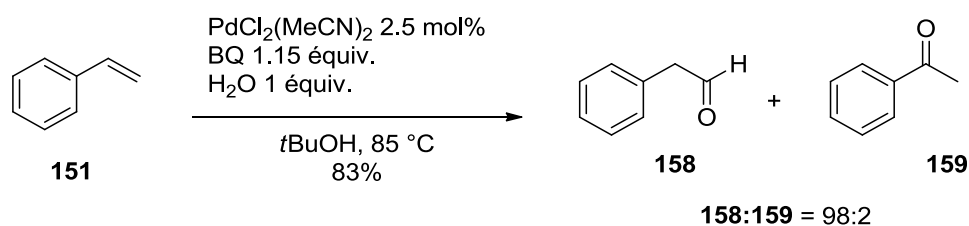


Schéma 87 : Régiosélectivité de type anti-Markovnikov permettant l'accès aux aldéhydes.

Les auteurs suggèrent la formation d'un intermédiaire vinyl éther **160** qui est ensuite converti en aldéhyde **158** lors d'une hydrolyse acide. Cette dernière est permise par l'acide généré au cours du mécanisme. Pour des raisons stériques, la formation de l'éther vinylique linéaire serait favorisée, permettant de ce fait la régiosélectivité anti-Markovnikov obtenue lors de cette réaction (Schéma 88).

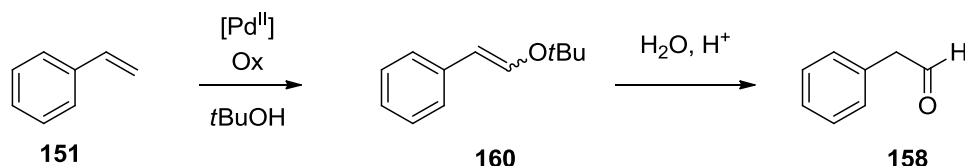


Schéma 88 : Régiosélectivité anti-Markovnikov de la réaction de Wacker ayant lieu via un intermédiaire vinyl éther.

I-B-Addition d'alcools et d'acides

Comme l'exemple précédent l'a montré, l'utilisation d'alcools en tant que nucléophiles est possible. Toutefois, la nature du produit obtenu dépend de la réactivité du complexe σ -alkylpalladium (Schéma 89). Après formation de ce dernier, une réactivité de type déshydropalladation/décomplexation pourra mener à la formation de l'éther allylique **A** ou à l'éther vinylique **B**, dépendamment de l'hydrogène impliqué lors de l'étape de déshydropalladation. Une réactivité déshydropalladation/hydropalladation pourra quant à elle mener à la formation d'un nouvel intermédiaire σ -alkylpalladium **C**. L'intermédiaire oxocarbenium **D**, alors formé par élimination d'un complexe anionique de $\text{Pd}(0)\text{X}^-$, pourra être attaqué par un second équivalent d'alcool, formant ainsi l'acétal **E**.

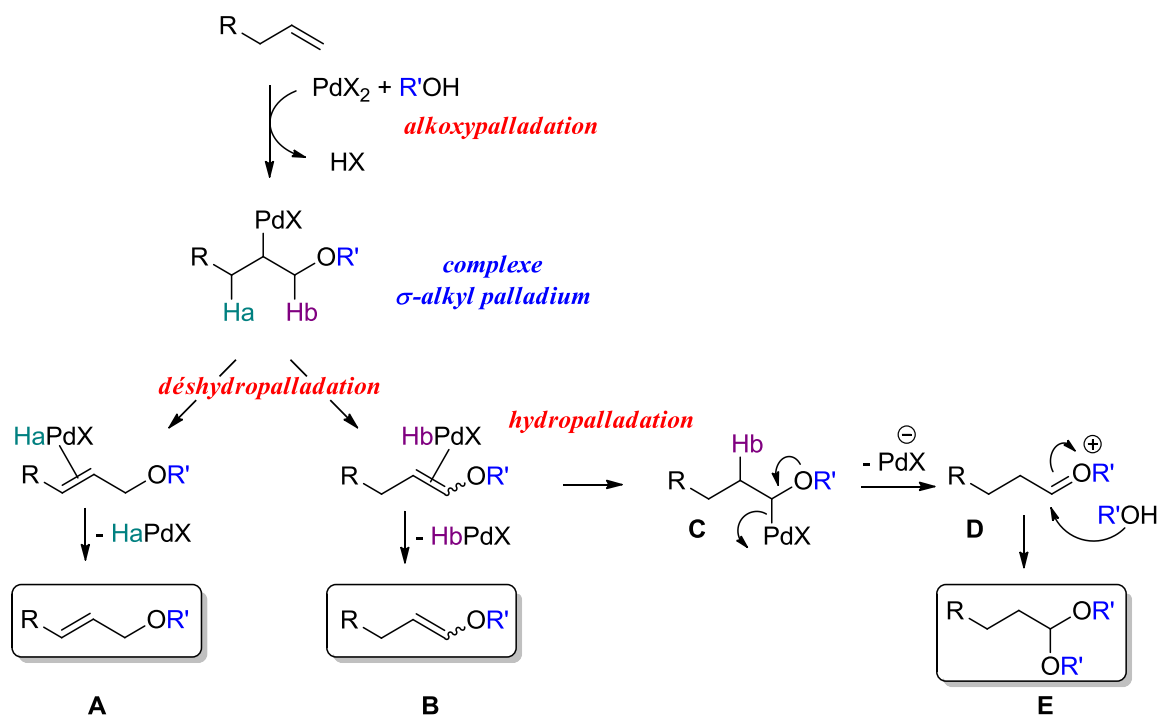


Schéma 89 : Possibles devenir de l'intermédiaire σ -alkylpalladium lors de l'addition d'alcools sur une double liaison.

Hosokawa et Murahashi ont par exemple rapporté l'acétalisation de divers alcènes électroattracteurs, dont le styrène **151**, à partir d'un diol chiral **161** (Schéma 90).⁹

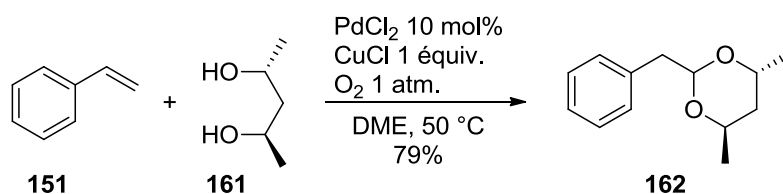


Schéma 90 : Acétalisation du styrène catalysée au palladium(II).

De nombreuses réactions d'alkoxy-palladation intramoléculaires ont également été mises au point, permettant ainsi la synthèse d'hétérocycles oxygénés.

Après les travaux préliminaires d'Hosokawa et Murahashi relatant la cyclisation oxydante d'allyl-phénols,¹²¹ Hayashi a réalisé une étude afin de déterminer la stéréochimie de l'étape d'alkoxy-palladation.¹²² Le substrat deutéré *cis*-3-*d*-**163** a pour cela été testé dans deux conditions réactionnelles : conditions A : $Pd(MeCN)_4(BF_4)_2$ 5 mol%, (*S,S*)-ip-boxax 10 mol%, BQ 4 équival., MeOH,

¹²¹ Hosokawa, T.; Miyagi, S.; Murahashi, S.-I.; Sonoda, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2752.

¹²² Hayashi, T.; Yamasaki, K.; Mimura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3036.

40 °C, 4 h; conditions B : PdCl₂(MeCN)₂ 10 mol%, Na₂CO₃ 2 équiv., LiCl 3 équiv., BQ 1 équiv., THF, reflux, 24 h. Les conditions A mènent à l'obtention des isomères **164**, **165**, **166** et **167** (Schéma 91). Les conditions B mènent majoritairement à l'isomère **168**.

<i>cis</i> -3-d- 163	164	165	166	167	168	(<i>S,S</i>)-ip-boxax
cond. A : 78%	16	46	29	9	0	
cond. B : 82 %	6	5	7	0	82	

Schéma 91 : Cyclisation oxydante de *cis*-3-d-1 en conditions A et B : ratio des produits obtenus.

Le produit **164** provient d'une *cis*-alkoxypalladation, les produits **165**, **166** et **167** proviennent d'isomérisations successives faisant intervenir une série de β-H(D) élimination / hydro(deutéro) palladation (Schéma 92).

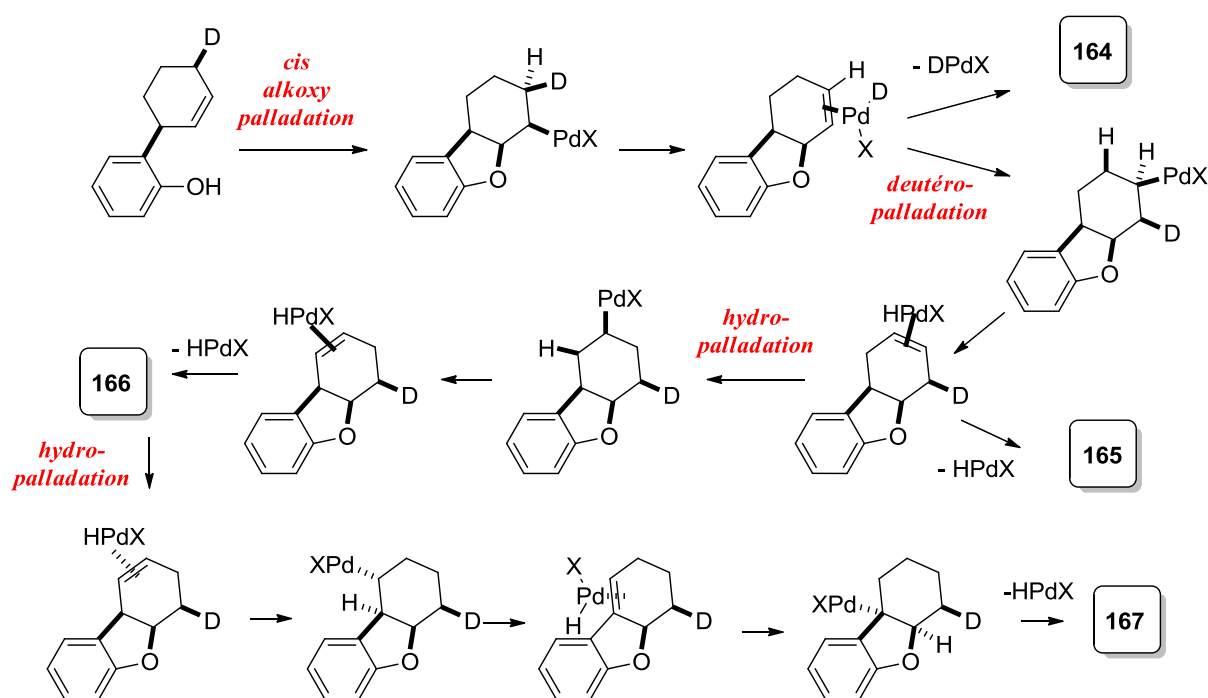


Schéma 92 : Mécanisme expliquant la formation de **164** à **167** à partir d'une *cis*-alkoxypalladation.

Le produit **168** quant à lui ne peut provenir que d'une *trans*-alkoxypalladation suivie d'une isomérisation (Schéma 93).

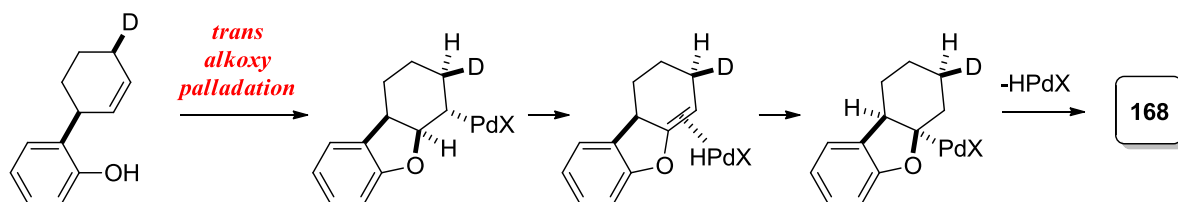


Schéma 93 : Mécanisme expliquant la formation de **168** à partir d'une *trans*-alkoxypalladation.

Le substrat *cis*-3-*d*-**163** est donc capable de réagir via une *cis*- ou une *trans*-alkoxypalladation. La stéréochimie de cette étape d'alkoxypalladation semble alors dépendre des conditions réactionnelles. Contrairement aux conditions A, les conditions B font intervenir des ions chlorures. Au vu des produits obtenus, la présence de chlorures semble favoriser ici un mécanisme de type *trans*-alkoxypalladation, tandis que leur absence semble favoriser une *cis*-alkoxypalladation.

Ces observations sont en accord avec les conclusions de Henry et Goddard évoquées précédemment. On ne peut toutefois pas établir une règle générale concernant le rôle des chlorures dans la stéréochimie de l'alkoxypalladation. D'autres facteurs peuvent également entrer en jeu.

Lors d'une réaction d'alkoxyarylation intramoléculaire, Wolfe a en effet montré que la nature des ligands pouvait aussi avoir un rôle quant à la stéréochimie de l'étape de nucléopalladation.¹²³ En présence de Pd₂(dba)₃ et de NaOtBu, le bromo-alcool **169-(E)** conduit sélectivement au tétrahydrofurane **170** lorsque la phosphine monodente PCy₃.HBF₄ est utilisée. En revanche, le tétrahydrofurane **171** est majoritairement obtenu lorsque la phosphine bidente DPP-benzène est utilisée (Schéma 94).

¹²³ Nakhla, J. S.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2893.

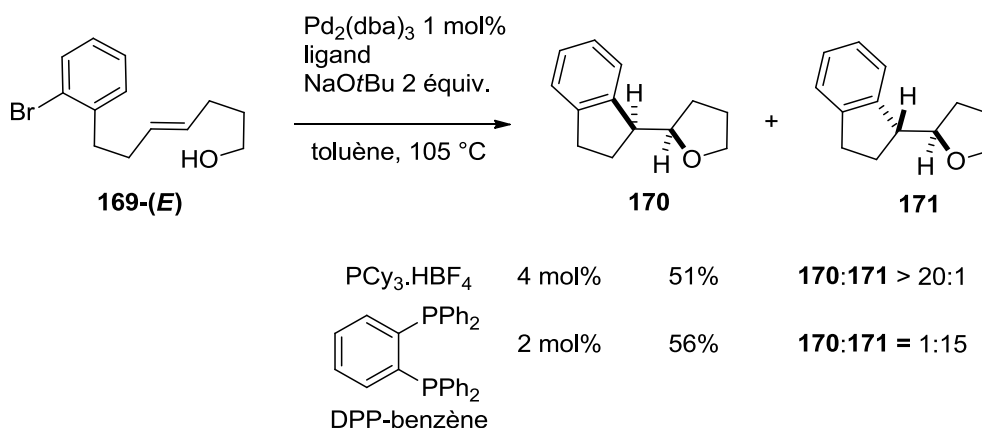


Schéma 94 : Stéréosélectivité dépendant des phosphines lors d'une réaction d'alkoxyarylation.

Le produit **170** provient d'une *cis*-alkoxypalladation tandis que le produit **171** provient d'une *trans*-alkoxypalladation (Schéma 95). Une phosphine monodente conduit donc ici à une alkoxypalladation *cis* tandis qu'une phosphine bidente conduit à une alkoxypalladation *trans*. La même tendance est observée lorsque le substrat de départ est de configuration *Z*. Après addition oxydante de la liaison C-Br sur le Pd(0), le complexe de palladium(II) obtenu va se complexer à la double liaison. D'après les auteurs, le complexe obtenu possède 16 électrons de valence dans le cas d'une phosphine monodente, et 18 électrons dans le cas d'une phosphine bidente. Le premier peut subir un échange de ligand, entraînant la formation d'une liaison Pd-O et donc une *cis*-alkoxypalladation. Le complexe à 18 électrons entraîne quant à lui une *trans*-alkoxypalladation, ses sites de coordination étant tous occupés. Une dernière étape d'élimination réductrice permet ensuite l'obtention des tétrahydrofuranes épimériques **170** et **171**.

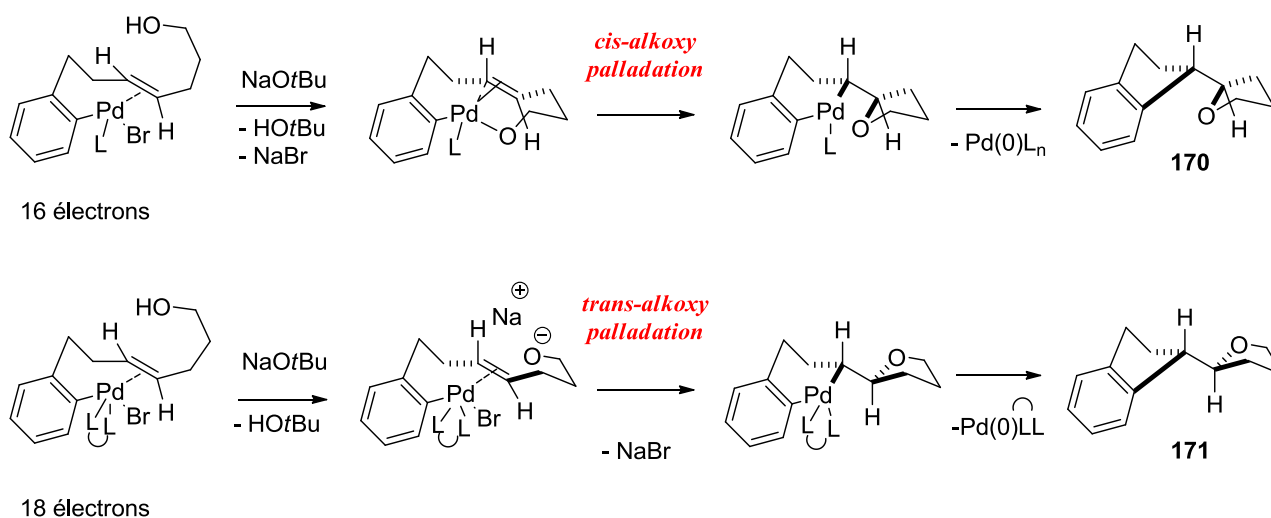


Schéma 95 : Mécanismes postulés pour la formation de **170** et **171** en fonction de la phosphine utilisée.

Stoltz a quant à lui montré que la nature du nucléophile pouvait être responsable de la stéréochimie de l'étape de nucléopalladation.¹²⁴ En effet, dans les mêmes conditions réactionnelles, l'acide **172** conduit à la lactone **173-H** tandis que l'alcool **174** conduit aux éthers **175-D** et **176-D**. Comme le montre le Schéma 96, l'ester **173-H** provient d'une *trans*-oxypalladation suivie d'une β -D élimination, tandis que l'éther **175-D** provient d'une *cis*-oxypalladation suivie d'une β -H élimination. L'éther **176-D** est quant à lui formé par isomérisation de **175-D**. Dans ces conditions, la stéréochimie de l'oxypalladation est *cis* lorsque le nucléophile est un alcool, et *trans* lorsque le nucléophile est un acide. L'ajout de chlorures ainsi que l'utilisation d'un ligand bidenté n'a pas entraîné d'inversion de stéréochimie de l'étape d'oxypalladation. C'est donc bien la nature du nucléophile qui, dans cet exemple, gouverne la stéréochimie de l'étape de nucléopalladation.

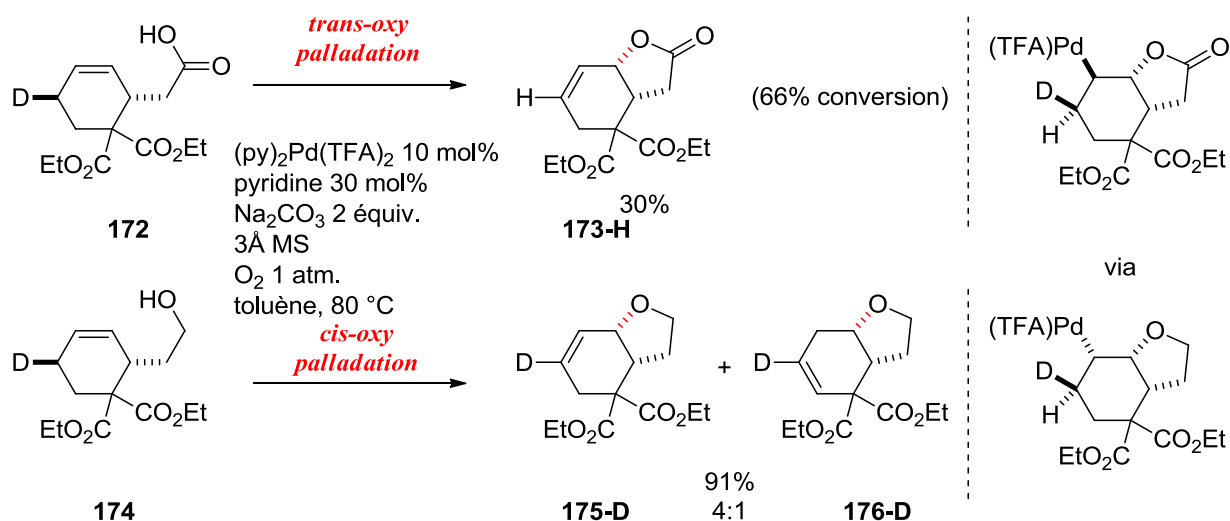


Schéma 96 : Stéréochimie de l'oxypalladation observée en fonction de la nature du nucléophile.

Quelques exemples d'oxypalladation ont été cités au cours de cette partie. De nombreux autres exemples ont été développés et décrits dans la littérature. Des exemples de nucléopalladation faisant intervenir des nucléophiles azotés vont maintenant être décrits.

¹²⁴ Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778.

II- Aminopalladation

Les composés azotés sont également de bons nucléophiles utilisés lors de réactions de nucléopalladation. L'azote étant fortement nucléophile, sa coordination au palladium peut parfois poser problème.

Au cours de travaux préliminaires, Hegedus a décrit une réaction d'aminopalladation intramoléculaire stœchiométrique permettant la synthèse d'indoles **178** à partir d'allylanilines **177** (Schéma 97, haut).¹²⁵ La présence d'une base, ici la triéthylamine, est indispensable afin de permettre la décooordination de l'azote de l'aniline au palladium et donc de permettre son attaque nucléophile sur la double liaison. Les auteurs montrent également que cette méthodologie peut être appliquée à des substrats plus basiques, tels que l'allylbenzylamine, permettant alors la synthèse de 1,2-dihydroquinoline.

Peu après, Hegedus décrit une version catalytique de cette réaction, faisant intervenir la BQ comme oxydant ainsi qu'un fort excès de chlorures (Schéma 97, bas).¹²⁶ La coordination de la BQ ou des chlorures au palladium semblerait alors permettre d'assurer la décooordination de l'azote au palladium et permettre l'aminopalladation.

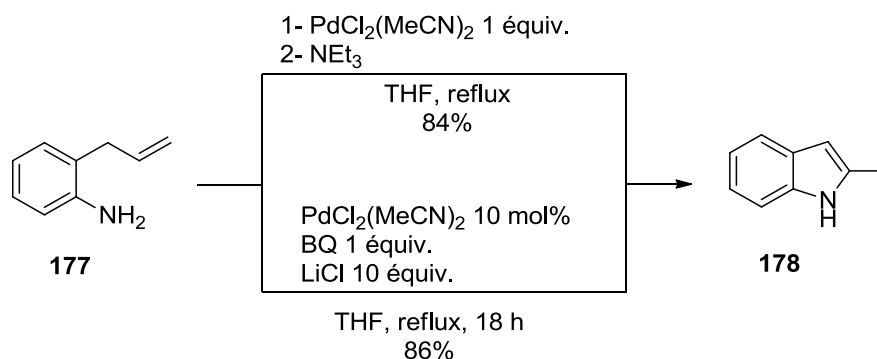


Schéma 97 : Synthèse d'indole à partir d'allylaniline en présence de palladium (II).

Toutefois, il a également montré qu'une nucléophilie trop importante de l'atome d'azote pouvait empêcher la réaction.¹²⁷ En effet, en conditions catalytiques comme en conditions stœchiométriques, l'allylcyclopentylamine ne s'est pas montrée réactive. L'ajout d'un groupement protecteur tosyl, abaissant la nucléophilie de l'azote, a alors permis de réaliser l'aminopalladation (Schéma 98).

¹²⁵ Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674.

¹²⁶ Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5800.

¹²⁷ Hegedus, L. S.; McKearin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2444.

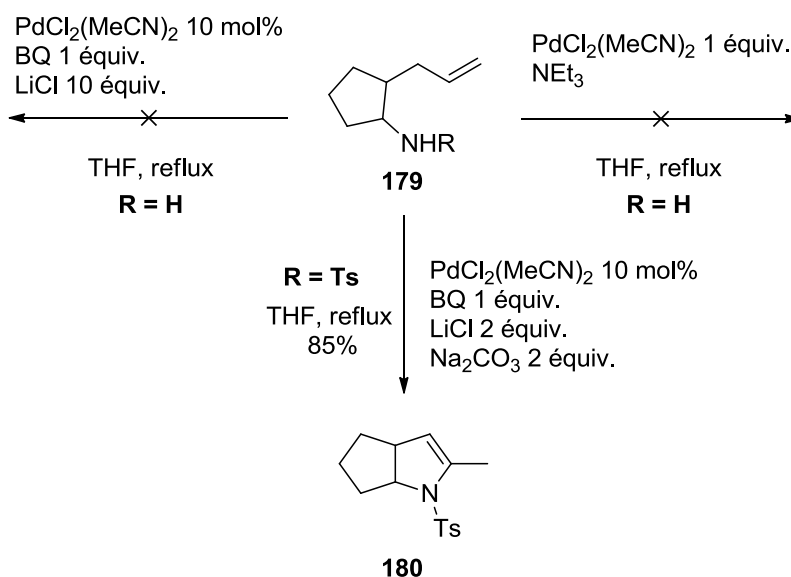


Schéma 98 : Réactivité d'allylcyclopentylamines dépendant de la nucléophilie de l'azote.

Les travaux pionniers d'Hegedus, Åkermark, Bäckvall et Zetterberg^{125,128} ont pendant longtemps laissé penser que les réactions d'aminopalladation, inter- comme intramoléculaires, n'avaient lieu que de façon *trans*.

Les travaux de Taniguchi¹²⁹ ont cependant montré qu'une *cis*-aminopalladation intramoléculaire pouvait avoir lieu. En effet, en présence d'un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, l'énamide **181** réagit pour donner l'intermédiaire σ -alkylpalladium **182**. L'isolement et la caractérisation de ce dernier ont pu mettre en évidence un mécanisme de *cis*-aminopalladation (Schéma 99).

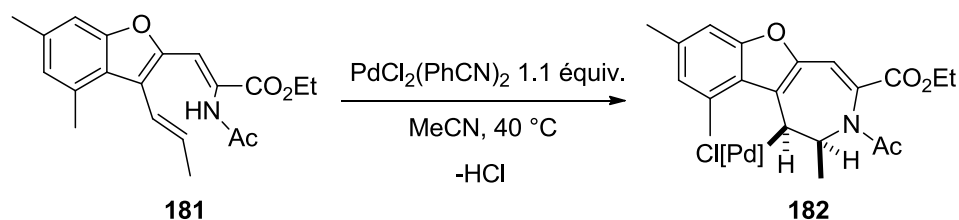


Schéma 99 : Isolement d'un complexe σ -alkylpalladium provenant d'une *cis*-aminopalladation.

¹²⁸ a) Åkermark, B.; Bäckvall, J.-E.; Siirala-Hansen, K.; Sjöberg, K.; Zetterberg, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1363. b) Åkermark, B.; Bäckvall, J.-E.; Hegedus, L. S.; Zetterberg, K.; Siirala-Hansen, K.; Sjöberg, K. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 72, 127. c) Åkermark, B.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 819. d) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 163. e) Bäckvall, J.-E.; Björkman, E. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2893. f) Bäckvall, J.-E.; Björkman, E. E.; Bystrom, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 943. g) Åkermark, B.; Zetterberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5560.

¹²⁹ Isomura, K.; Okada, N.; Saruwatari, M.; Yamasaki, H.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1985**, 385.

De même, des travaux plus récents menés par Stahl ont montré que des *cis* aminopalladations intermoléculaires pouvaient également avoir lieu (Schéma 100).¹³⁰ En effet, l'obtention de l'énamine **184** de configuration (*Z*) à partir de l'alcène **183** (*Z*) ne peut avoir lieu que par une addition syn du palladium et du phthalimide suivie d'une déshydropalladation.

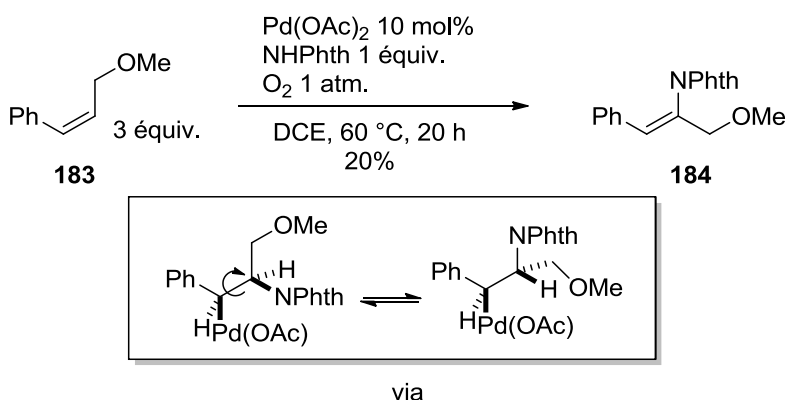


Schéma 100 : Aminopalladation *cis* intermoléculaire développée par Stahl.

Ces premières constatations ont donc montré que les deux voies stéréochimiques, *cis* et *trans*, pouvaient avoir lieu. De nombreuses études ont alors été réalisées afin de prouver et de comprendre quelle stéréosélectivité avait lieu et dans quel cas.

En plus des réactions d'alkoxyarylation, Wolfe a étudié les réactions d'aminoarylation.¹²³ Utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles évoquées précédemment, il a pu montrer que, contrairement aux alkoxyarylations, la stéréochimie de l'étape d'aminopalladation n'était pas dirigée par la nature de la phosphine utilisée dans ce cas-ci. En effet, à partir de la bromo-aniline **185** (**Z**), le produit de *cis*-aminopalladation **186** est toujours obtenu majoritairement, quelle que soit la nature monodente ou bidente de la phosphine utilisée (Schéma 101). Les auteurs ont également montré que le produit de *cis*-aminopalladation était également obtenu à partir de l'isomère *E*. La nucléophilie de l'azote favoriserait la coordination de ce dernier au palladium, entraînant alors un mécanisme de *cis*-nucléopalladation.

¹³⁰ a) Brice, J. L.; Harang, J. E.; Timokhin, V. I.; Anastasi, N. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868. b) Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179.

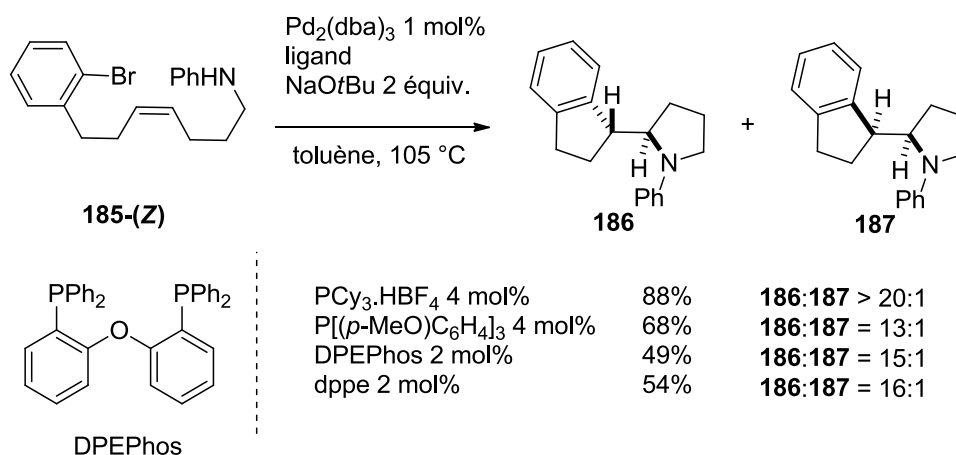


Schéma 101 : Aminoarylation procédant via une *cis*-aminopalladation.

Stahl a également réalisé une importante étude à partir de *N*-tosyl amines, *N*-nosyl amines et *N*-tosylcarboxamides, testant l'influence de nombreux paramètres tels que la basicité du milieu, la nucléophilie et la basicité des substrats sur la stéréochimie de l'étape d'aminopalladation.¹³¹ Quelques résultats sont décrits dans le Schéma 102.

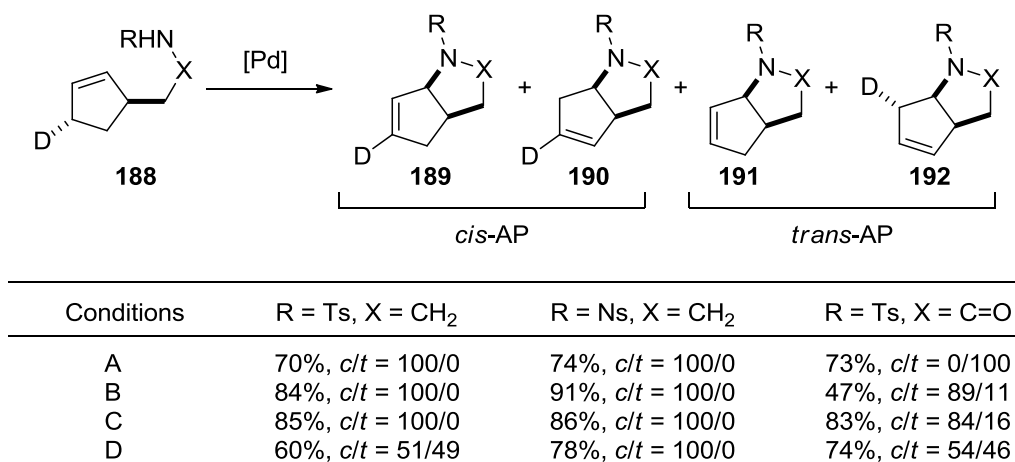


Schéma 102 : Stéréochimies de divers substrats obtenues dans les conditions suivantes : A) Pd(OAc)₂, NaOAc 2 équiv., DMSO, 80 °C. B) Pd(OAc)₂ 5 mol%, pyridine 10 mol%, toluène, 80 °C. C) Pd(TFA)₂ 5 mol%, pyridine 10 mol%, Na₂CO₃ 2 équiv., 3 Å MS, toluène, 80 °C. D) Pd(IMes)(TFA)(OH₂) 5 mol%, BzOH 20 mol%, toluène, 80 °C.

En conditions basiques (A, B et C), la *cis*-aminopalladation semble être largement favorisée, et ce indépendamment de la nature du substrat. Une exception est toutefois présente dans le cas du *N*-tosylcarboxamides en système Pd(OAc)₂/DMSO, où seul le produit de *trans*-aminopalladation est

¹³¹ Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6328.

obtenu. En présence d'un acide (conditions D), la réaction semble ne plus être sélective car un mélange de *cis*- et *trans*-aminopalladation est obtenu, excepté dans le cas des *N*-nosyl amines.

Ainsi, bien que la *cis*-aminopalladation semble être le mécanisme dominant, une modification du système, telle que le pK_a^{132} du nucléophile ou les conditions réactionnelles (pH, solvant, etc) peut entraîner un changement de sélectivité. Tous les paramètres sont donc importants et ne peuvent être négligés. Il semble alors difficile, voire impossible d'établir une généralité quant à la stéréosélectivité effective.

Par ailleurs, afin de montrer qu'un mécanisme d'activation de liaison C-H allylique n'est pas en cause ici, les auteurs ont synthétisé le substrat **192** qui devrait former le même intermédiaire π -allylpalladium que le substrat **188** (Schéma 103). Toutefois, l'absence de conversion observée lorsque **192** est testé dans les conditions réactionnelles a permis d'exclure un mécanisme d'activation C-H allylique.

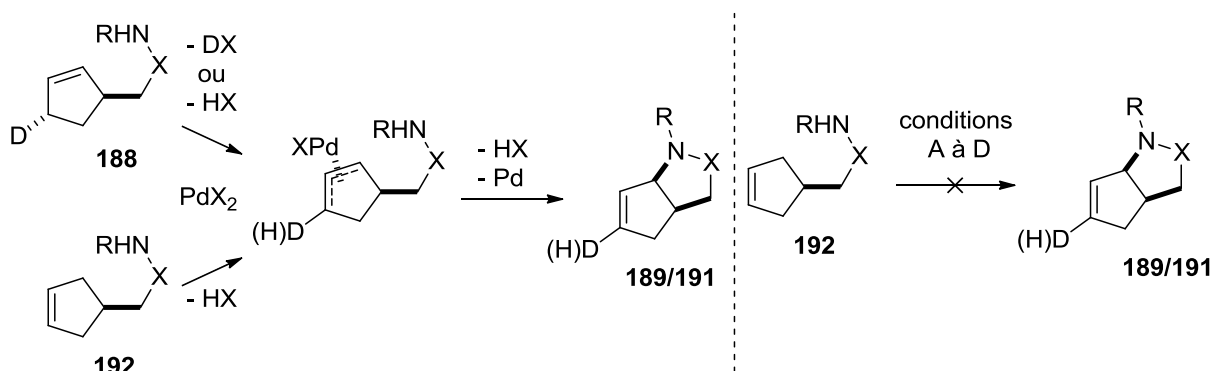


Schéma 103 : C-H activation allylique envisageable pour la formation de **189** et **191** (à gauche) et réactivité effective de **192** en conditions A, B, C et D (à droite).

Récemment, Bäckvall a rapporté la synthèse d'oxazolidinones à partir de *N*-tosyl carbamates **195** possédant une insaturation interne.¹³³ Cet exemple n'est pas sans rappeler celui décrit par White faisant appel à une activation C-H allylique que nous avons évoqué dans le chapitre précédent (Schéma 65)⁹². Cependant, alors que White utilise des substrats dont l'insaturation se situe toujours en position terminale, seuls des substrats possédant des insaturations internes sont utilisés par Bäckvall (Schéma 104).

¹³² Dans le DMSO, le pK_a d'une *N*-tosyl amine vaut 15.1, celui d'une *N*-nosyl amine 13.9 et celui d'un *N*-tosyl carboxamide 9.(voir ref. 131).

¹³³ Joosten, A.; Persson, A. K. Å.; Millet, R.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15151.

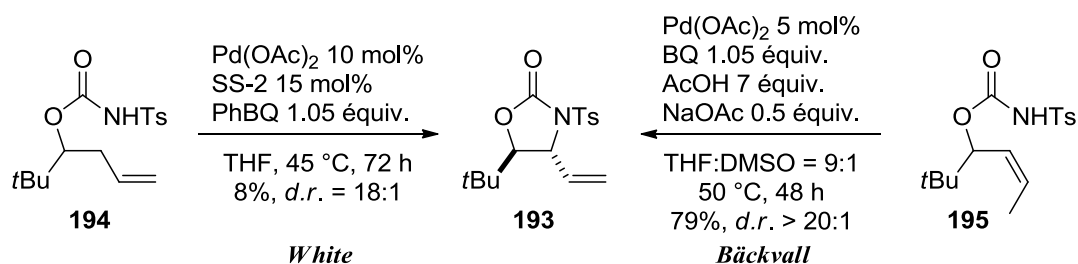


Schéma 104 : Synthèse d'oxazolidinones catalysée au palladium(II) par White (à gauche) et Bäckvall (à droite).

Des études mécanistiques ont permis non seulement de prouver qu'il s'agit bien d'une aminopalladation suivie d'une β -H élimination et non d'une activation C-H allylique, mais aussi que cette aminopalladation est de stéréochimie *trans*.

Cet exemple montre donc que, à partir de deux isomères, et dans des conditions similaires, le même produit peut être obtenu via deux mécanismes différents.

Un travail commun a récemment été réalisé par Liu, Stahl et Muñiz, montrant que la nature de l'oxydant pouvait influencer la régiosélectivité de l'étape d'aminopalladation.¹³⁴ Reprenant les mêmes conditions que celles utilisées précédemment par Stahl,^{130b} et utilisant cette fois-ci un oxydant de type iode(III) hypervalent, l'amino acétate **196** a été obtenu et isolé. La structure par diffraction de rayons X de ce dernier a pu montrer que le produit obtenu est le produit thréo. Une telle configuration est le résultat d'une *trans*-aminopalladation suivie d'une élimination réductrice ayant lieu avec inversion (Schéma 105). A l'inverse, l'utilisation de l'oxygène comme oxydant avait mené au produit issu d'une *cis*-aminopalladation (Schéma 100).

¹³⁴ Martinez, C.; Wu, Y.; Weinstein, A. B.; Stahl, S. S.; Liu, G.; Muñiz, K. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6309.

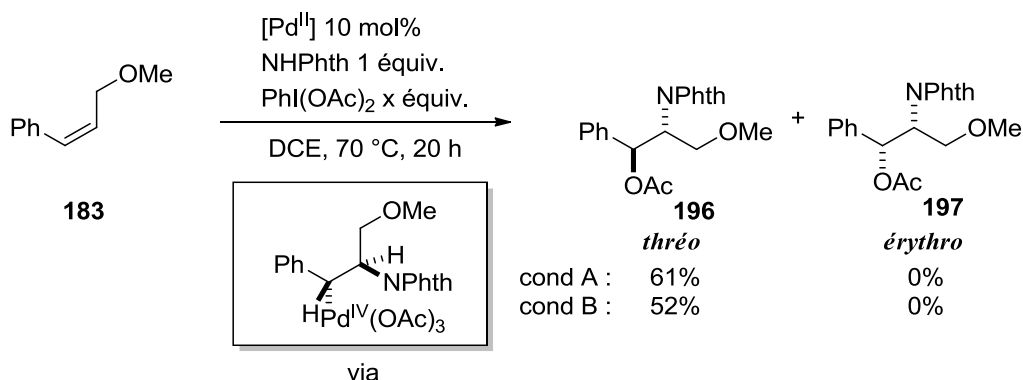


Schéma 105 : Aminoacétoxylation via un mécanisme *trans*. Conditions A : $PdCl_2(PhCN)_2$ 10 mol%, $PhI(OAc)_2$ 2 équiv., **183** 1 équiv., *t*Bu-catechol¹³⁵ 20 mol%. Conditions B : $PdCl_2(MeCN)_2$ 10 mol%, $PhI(OAc)_2$ 2.5 équiv., **183** 2.5 équiv..

Enfin, très récemment, Liu a rapporté une aminoacétoxylation intramoléculaire de *N*-tosylamines, en présence de $Pd(OAc)_2$, du ligand cétone dipyrindile **dpk**, et utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant (Schéma 106).¹³⁶ Deux produits peuvent être formés : l'hétérocycle **200**, produit d'une cyclisation 6-*endo*, et **201**, issu d'une cyclisation 5-*exo*. L'utilisation du **dpk** en tant que ligand est indispensable afin de former sélectivement l'hétérocycle **200**. La stéréochimie *trans* de l'étape d'aminopalladation a pu être démontrée par l'utilisation de substrats deutérés.

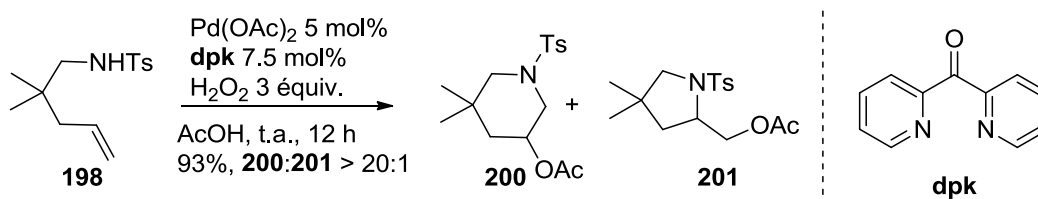


Schéma 106 : Aminoacétoxylation intramoléculaire de *N*-tosylamines.

D'après les auteurs, l'oxydation de l'intermédiaire σ -alkyle palladium(II) en σ -alkyle palladium(IV) par le peroxyde d'hydrogène serait l'étape limitante. Les deux intermédiaires **202** et **203** seraient formés. Le dernier étant électroniquement plus riche que le premier, son oxydation serait alors plus rapide (Schéma 107). Le ligand **dpk** permettrait de faciliter cette étape d'oxydation. L'intermédiaire **203'** alors sélectivement formé serait ensuite piégé par l'acétate, permettant la formation de **200-D**.

¹³⁵ L'ajout de *t*Bu-catechol permet d'empêcher la polymérisation.

¹³⁶ Zhu, H.; Chen, P.; Liu, G. *Org Lett.* **2015**, 17, 1485.

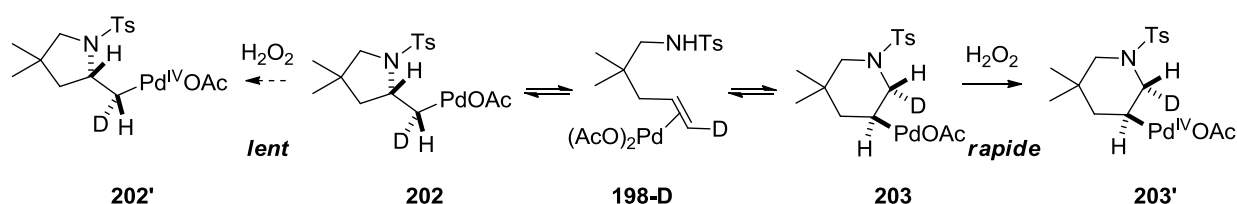


Schéma 107 : Etape d'oxydation de l'intermédiaire σ -alkyle palladium(II) permettant la formation sélective de **200**.

En résumé, bien que l'azote soit fortement nucléophile et puisse donc être facilement coordonné à l'atome de palladium, une *cis*- comme une *trans*- aminopalladation peuvent avoir lieu. La stéréochimie de l'étape d'aminopalladation ne peut donc pas être généralisée. Tous les paramètres mis en jeu peuvent jouer un rôle décisif quant à cette stéréosélectivité.

III- Carbopalladation

De même que pour les nucléophiles oxygénés et azotés, les additions *cis* et *trans* peuvent avoir lieu dans le cas de nucléophiles carbonés.

Stoltz puis Widenhoefer ont décrit des méthodes de cyclisations oxydantes d'indoles substitués en position 2 ou 3 catalysées au palladium(II), où l'étape de carbopalladation est responsable des stéréochimies obtenues.

La réaction rapportée par Stoltz fait intervenir du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et du nicotinate d'éthyle en tant que ligand, et a lieu en conditions aérobies. La stéréochimie du tétracycle **205** a permis de prouver qu'il s'agit ici d'une *cis*-carbopalladation, et que l'étape de carbopalladation est précédée d'une activation de la liaison C-H de la position 2 de l'indole (Schéma 108).¹³⁷

¹³⁷ Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9578.

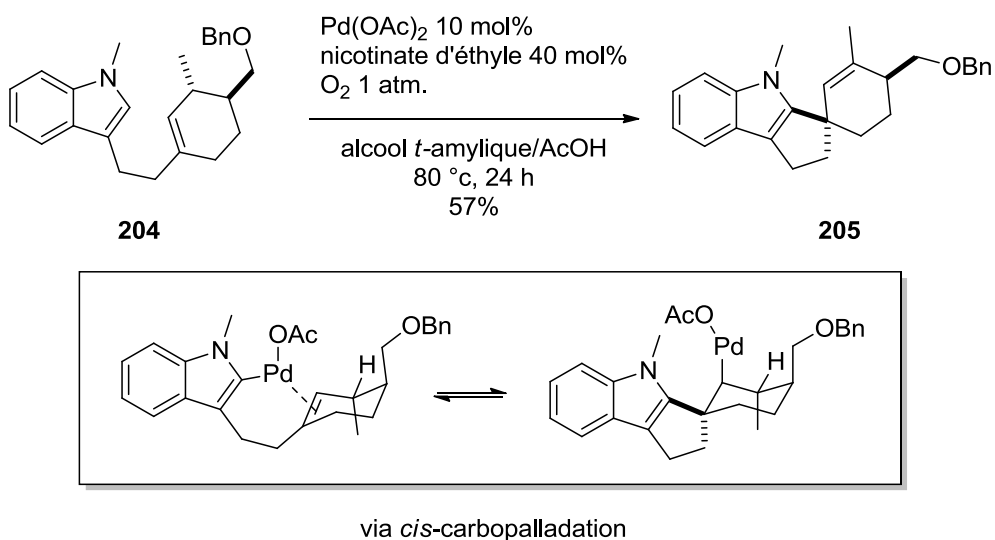


Schéma 108 : Cyclisation oxydante d'indoles faisant intervenir une *cis*-carbopalladation.

L'exemple rapporté par Widenhoefer fait quant à lui intervenir du $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, du chlorure de cuivre comme oxydant et a lieu sous atmosphère de monoxyde de carbone. Après carbopalladation de la position 3 nucléophile de l'indole, une étape de carbonylation suivie d'un clivage au méthanol permettant la formation d'un ester de méthyle (Schéma 109).¹³⁸ Cette fois-ci, la stéréochimie du tricycle **207** obtenu à partir de l'indole (**E**)-**206** montre qu'une *trans*-carbopalladation a lieu ici.

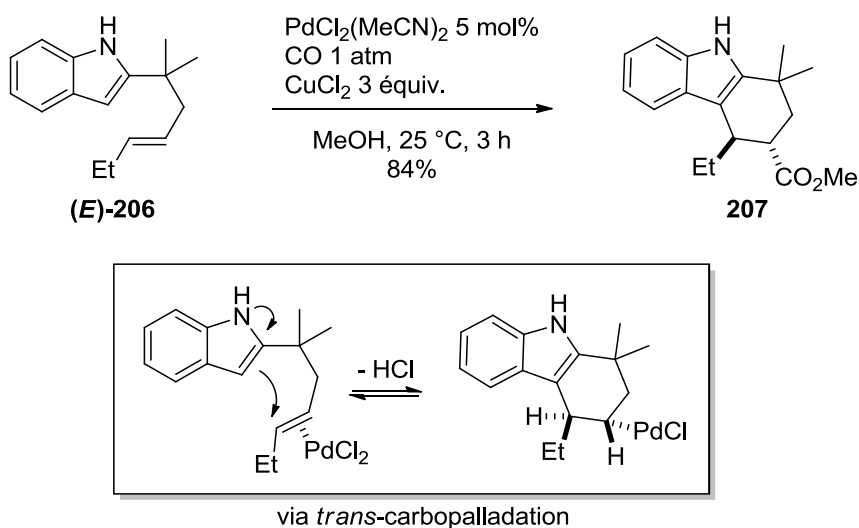


Schéma 109 : Cyclisation oxydante d'indoles faisant intervenir une *trans*-carbopalladation.

¹³⁸ Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2371.

Dans ces deux exemples, des substrats similaires sont mis en réaction dans les mêmes types de conditions et forment les mêmes types de produits. Les étapes de carbopalladation ne suivent toutefois pas les mêmes stéréosélectivités.

Bäckvall a décrit la carbocyclisation d'allènes **208** permettant la synthèse de bicycles utilisant un système catalytique Pd(O₂CCF₃)₂ et BQ.¹³⁹ Il a montré peu de temps après que l'utilisation d'ETMs (ici BQ + [Fe(Pc)]) comme système oxydatif était tout aussi efficace pour cette réaction (Schéma 110).¹⁴⁰

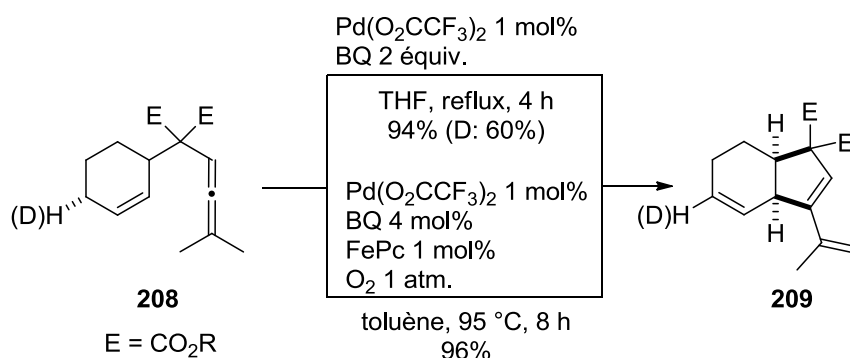


Schéma 110 : Carbocyclisation d'allènes catalysée au palladium(II).

Des études réalisées à partir de substrats deutérés ont permis de montrer que la carbopalladation est *cis* (Schéma 111, haut). Toutefois, comme le montre le Schéma 111, un mécanisme d'activation C-H allylique faisant intervenir un intermédiaire π -allyle palladium peut aussi être envisagé.¹⁴¹

¹³⁹ Franzen, J.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056.

¹⁴⁰ Piera, J.; Närhi, K.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6914.

¹⁴¹ Selon les auteurs, le passage de **208** à **A** s'explique par une addition électrophile entre l'allène et le palladium, suivie de l'élimination d'un proton du carbocation ainsi engendré.

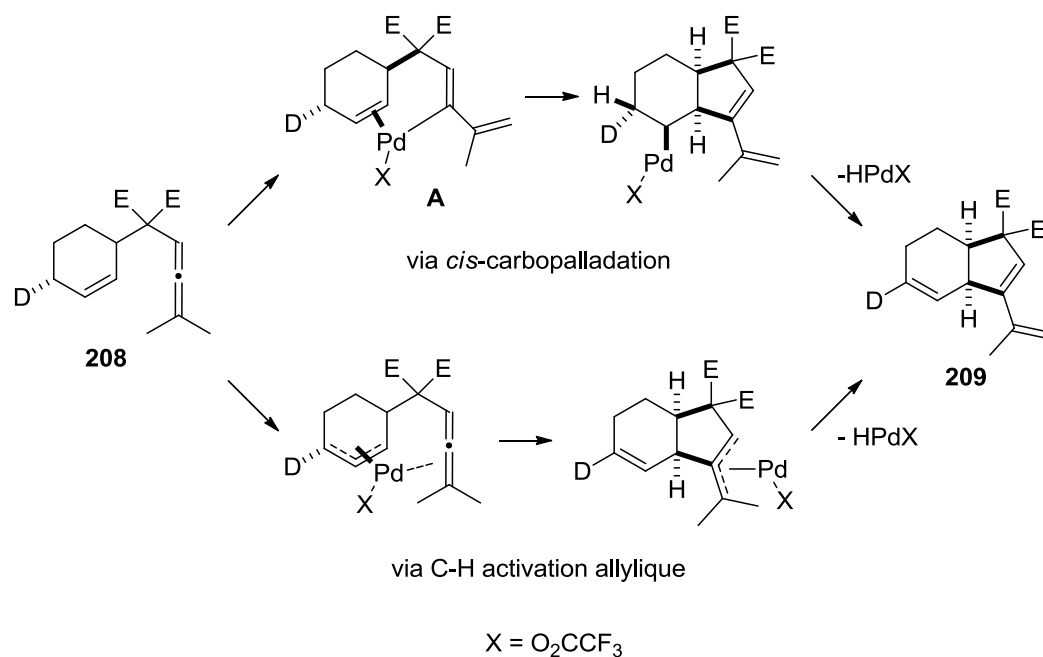


Schéma 111 : Mécanismes envisageables lors de la carbocyclisation d'allènes catalysée au palladium(II).

Les isomères **208** et **210**, pouvant mener au même intermédiaire π -allyle palladium ont alors été testés ensemble en réaction: le bicyclic **209** et le substrat **210** ont été obtenus (**Schéma 112**). Ce résultat signifie alors que seul le substrat **208** est réactif en conditions réactionnelles, et donc que l'intermédiaire π -allyle palladium ne se forme pas. Le mécanisme mis en jeu ici est bien une *cis*-carbopalladation.

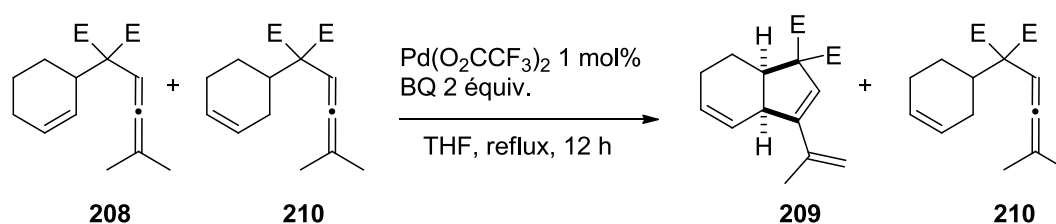


Schéma 112 : Réaction de compétition entre **208** et **210** permettant d'exclure un mécanisme de C-H activation allylique.

Conclusion

Plusieurs exemples de nucléopalladation faisant intervenir des nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés ont été rapportés au cours de ce chapitre. Des nucléophiles à base de brome¹⁴² peuvent également être utilisés.

La stéréochimie de l'étape de nucléopalladation est loin d'être évidente et semble très dépendante des conditions réactionnelles ainsi que des substrats, chaque paramètre est important, et la modification de l'un peut entraîner une modification de stéréosélectivité.

Une fois encore, une ambiguïté mécanistique entre activation de liaison C-H allylique et nucléopalladation est toujours présente, impliquant que très souvent, des études utilisant des substrats deutérés sont nécessaires pour la compréhension du mécanisme.

C'est dans ce contexte que notre équipe a alors entrepris de mener une étude afin de comprendre les règles déterminant cette sélectivité, favorisant un mécanisme plutôt que l'autre. Cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

¹⁴² El-Qisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Katsigras, G.; Lorenzi, P.; Trivedo, U.; Tracz, S.; Hartman, A.; Miller, J. A.; Henry, P. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 439.

Chapitre IV : Etude des facteurs gouvernant la sélection entre activation C-H allylique et nucléopalladation

Introduction

A- Mise en contexte

Comme il a été montré au cours des chapitres II et III, lors de l'addition de nucléophile sur une double liaison, une ambiguïté mécanistique est souvent et fortement présente entre activation C-H allylique et nucléopalladation. En effet, ces deux réactions font intervenir des conditions similaires, et au vu des produits formés, elles sont parfois difficilement différenciables.

Effectivement, après complexation du palladium(II) par la double liaison du substrat, l'intermédiaire **I** formé peut suivre deux voies (Schéma 113). Il peut d'une part engendrer une nucléopalladation, menant ainsi à l'intermédiaire σ -alkyle palladium **II**. Ce dernier peut, comme nous l'avons vu au cours du chapitre précédent, subir une déshydropalladation (voie **n₁**) conduisant au produit **A** et à l'hydruire de palladium HPd(II)X, qui par élimination réductrice conduit au Pd(0). L'oxydant externe permet ensuite la régénération du Pd(II) actif. En présence d'un oxydant fort, l'intermédiaire σ -alkylpalladium **II** peut, par addition oxydante, conduire à l'intermédiaire σ -alkylpalladium(IV) **III** (voie **n₂**). Une étape d'élimination réductrice permet l'obtention du produit **B** et à la régénération du Pd(II) actif. Cependant, l'intermédiaire **I** possédant un H en position allylique, une activation de la liaison C-H allylique peut aussi avoir lieu. Cette activation C-H conduit à l'intermédiaire π -allyle **IV** qui, par une étape de piégeage nucléophile permet la formation du produit **C** et du Pd(0), qui est ensuite réoxydé en Pd(II) par l'oxydant.

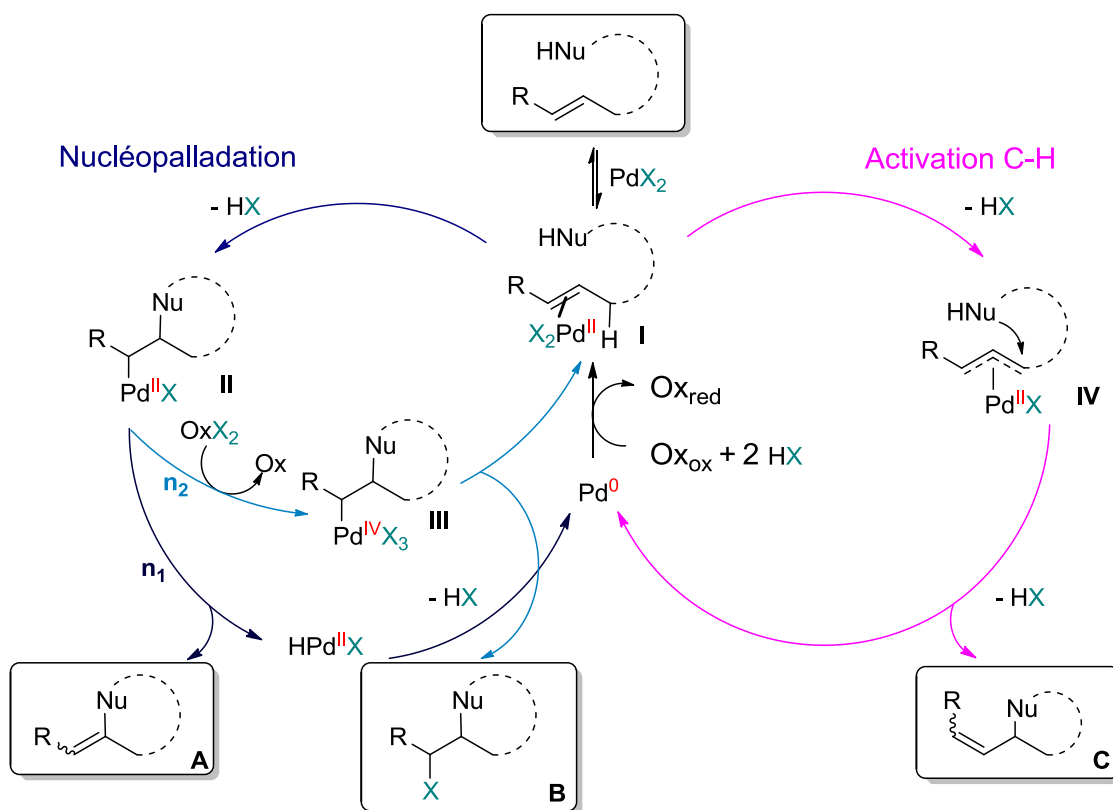


Schéma 113 : Différentes voies pouvant être suivies lors de l'addition d'un nucléophile sur une double liaison.

Le premier à avoir évoqué l'existence de deux scénarios possibles lors de l'attaque d'un nucléophile sur une double liaison catalysée au palladium(II) fut Heathcock¹⁴³ qui, lors d'une étape de la synthèse totale de la Bukittingine, a obtenu le produit découlant d'une activation C-H allylique. Il évoque alors succinctement la possibilité que ce produit pourrait également provenir d'une séquence aminopalladation/déshydropalladation.

En outre, l'un des exemples les plus significatifs de l'existence de ces deux mécanismes est celui décrit par Brogini, où l'amination allylique de *N*-allyl anthranilamides tosylés **211** est réalisée en présence de Pd(OAc)₂ en conditions aérobies.^{92a} Dépendamment des conditions, deux produits sont obtenus: en présence de pyridine en quantité catalytique, dans le xylène à 100 °C, des *N*-tosyl benzodiazepinones **213** sont isolées. En revanche, en présence d'un équivalent d'acétate de sodium, dans le DMSO à 100 °C, des *N*-tosyl quinazolines **212** sont formées (Schéma 114).

¹⁴³ Heathcock, C. H.; Stafford, J.A.; Clark, D. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2575.

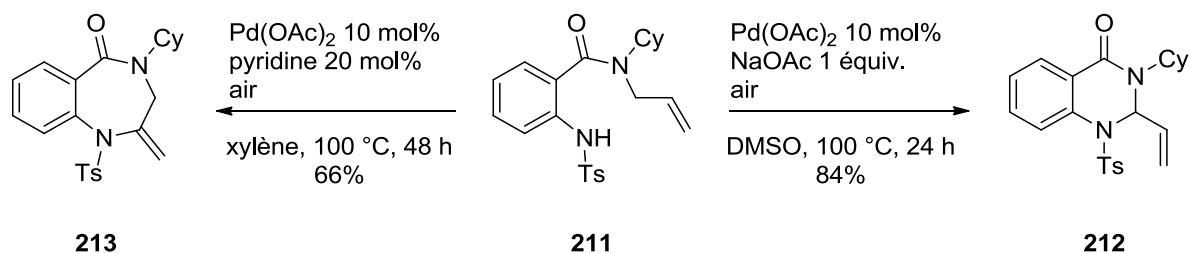


Schéma 114 : Obtention sélective de *N*-tosyl benzodiazépinones et de *N*-tosyl quinazolines à partir du même substrat *N*-allyl anthranilamide tosylé.

Tandis que le premier produit **212** est issu d'une activation C-H allylique, le deuxième **213** provient d'une aminopalladation (Schéma 115).

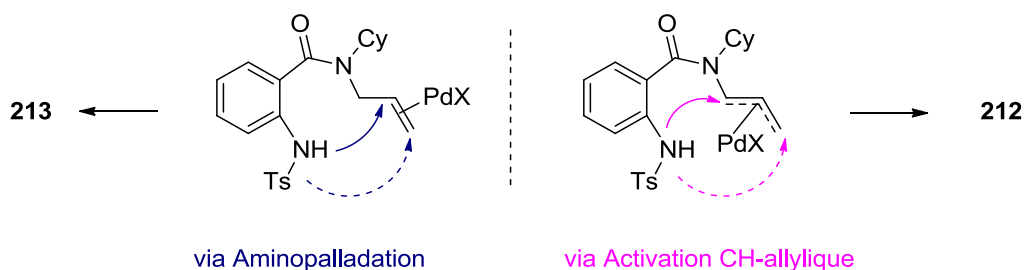


Schéma 115 : Aminopalladation et Activation C-H allylique de *N*-allyl anthranilamide tosylé.

Cet exemple constitue la première indication expérimentale d'une dichotomie possible lors d'une cyclisation oxydante palladocatalysée mettant en jeu un nucléophile azoté.

Un autre exemple reflétant cette divergence mécanistique a été rapporté récemment par le groupe de Chauvin.¹⁴⁴ Les auteurs ont en effet montré que l'hydrazone insaturée **214** a conduit, en présence de Pd(OAc)₂, du ligand BIPHIMIP et de BQ comme oxydant terminal, à la formation de la dihydro-pyridazine **215**, produit issu d'une séquence aminopalladation/déshydropalladation. L'ajout d'une quantité catalytique d'APTS permet en revanche d'obtenir sélectivement la pyrazoline **216** issue d'une activation C-H allylique (Schéma 116).

¹⁴⁴ a) Mboyi, C. D.; Abdellah, I.; Duhayon, C.; Canac, Y.; Chauvin, R. *ChemCatChem* **2013**, 5, 3014. b) Mboyi, C. D.; Duhayon, C.; Canac, Y.; Chauvin, R. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 4957.

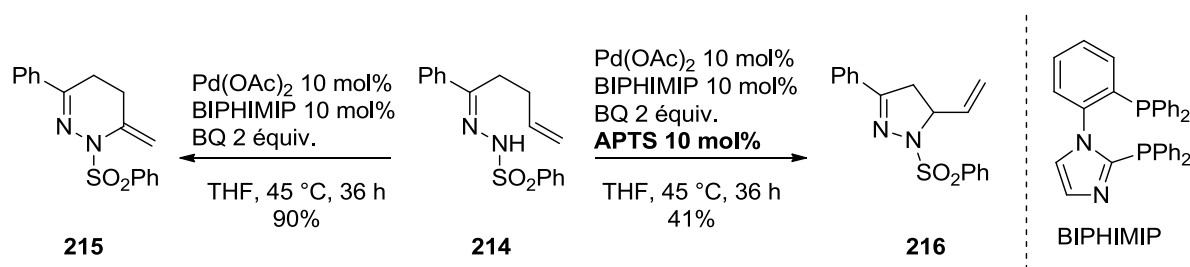


Schéma 116 : Aminopalladation et Activation C-H allylique d'hydrazones.

Nous avons alors souhaité réaliser une étude visant à comprendre les facteurs responsables de la sélection d'un mécanisme par rapport à l'autre lors d'additions oxydatives intramoléculaires de nucléophiles sur une insaturation activée par du palladium(II). Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser des nucléophiles azotés¹⁴⁵ et oxygénés,¹⁴⁶ en testant, entre autres, l'influence de la longueur de la chaîne séparant le nucléophile de l'insaturation, ainsi que la position de cette dernière, à savoir terminale *versus* interne.^{147,148}

B- Précédents du laboratoire, choix des substrats et des conditions

La synthèse d'hétérocycles azotés catalysée au palladium est l'un des domaines de recherche pour lequel notre équipe porte un grand intérêt. En 2009, une synthèse efficace d'oxazolidinones et d'oxazinanones catalysée au palladium(II) à partir de *N*-tosyl carbamates a d'ailleurs été rapportée (Schéma 69, Schéma 117).¹⁶ Cette méthode fait intervenir du Pd(OAc)₂ comme catalyseur, un ligand bisulfoxyde SS-2, de la PhBQ comme oxydant, et a lieu dans l'acide acétique à 45 °C.

¹⁴⁵ a) Rajabi, J.; Lorion, M.M.; Ly, V. L.; Liron, F.; Oble, J.; Prestat, G.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1539. b) Lorion, M. M.; Nahra, F.; Ly, V. L.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Liron, F.; Oble, J.; Poli, G. *Chim. Oggi.* **2014**, *32*, 30.

¹⁴⁶ Louafi, F.; Lorion, M. M.; Oble, J.; Poli, G. *Synlett*, **2015**, DOI: 10.1055/s-0035-1560071

¹⁴⁷ Pour une revue récente traitant en parallèle l'activation C-H allylique et la nucléopalladation, voir : Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D. *Synthesis*, **2015**, DOI : 10.1055/s-0035-1560465

¹⁴⁸ Ce travail a été débuté par le docteur Jamshid Rajabi lors de sa thèse de doctorat : Rajabi, J. *Nucléopalladation versus activation C-H allylique palladocatalysée : étude des facteurs contrôlant ces réactivités*. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI. 2012.



Schéma 117 : Synthèse d'oxazolidinones et d'oxazinanones catalysée au Pd(II) développée par Poli.

Cette réaction constitue le point de départ de notre étude: nous avons en effet choisi d'utiliser des *N*-tosyl carbamates ainsi que des *N*-tosyl carboxamides en tant que nucléophiles azotés. Des acides carboxyliques ont été utilisés en tant que nucléophiles oxygénés. Les conditions réactionnelles développées par notre équipe ont été testées, ainsi que l'utilisation du réactif d'iode(III) hypervalent PhI(OAc)_2 afin d'évaluer l'influence d'un oxydant fort. Nous avons également, dans certains cas, étudié les conditions basiques rapportées par Larock au cours de la cyclisation de *N*-tosyl amines (Schéma 118).¹⁴⁹

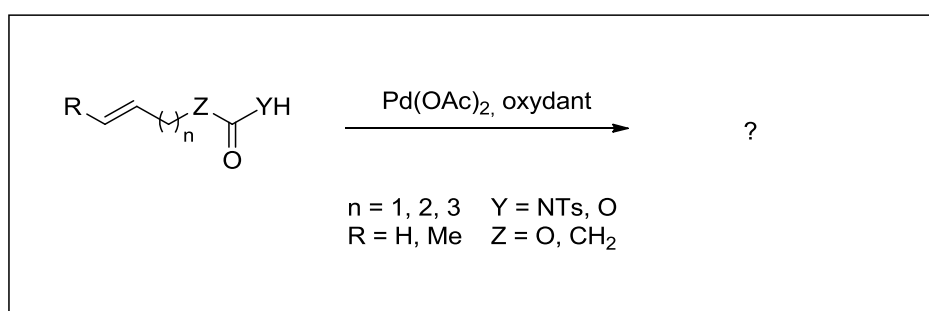


Schéma 118 : Etude réalisée par notre équipe.

I-Réactivité des nucléophiles azotés

I-A- Synthèse des substrats

Les *N*-tosyl carboxamides (**301a-304a**) ont été synthétisés par une simple méthode de condensation décarboxylante entre le *N*-*p*-toluène sulfonyl isocyanate et les acides carboxyliques

¹⁴⁹ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584.

correspondants dans le THF, à température ambiante en présence de triéthylamine (Schéma 119).¹⁵⁰ Cette méthode a permis l'obtention des produits désirés dans de bons rendements, avec des longueurs de chaînes et des positions d'insaturation variables.

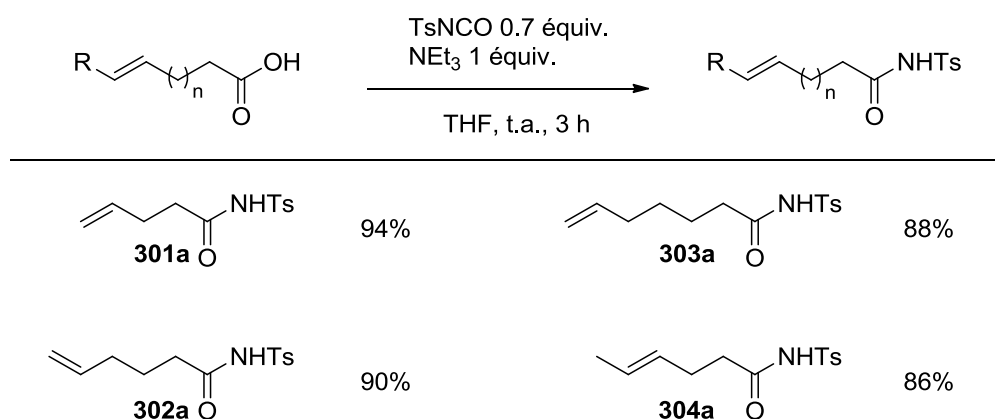


Schéma 119 : Synthèse des *N*-Tosyl carboxamides.

Les *N*-tosyl carbamates (**311a-314a**) ont été synthétisés par condensation du *N*-*p*-toluène sulfonyl isocyanate et des alcools insaturés correspondants, dans le DCM à reflux pendant 3 heures (Schéma 120).¹⁵¹ De même que pour les *N*-tosyl carboxamides, plusieurs *N*-tosyl carbamates avec différentes longueurs de chaînes et positions d'insaturation ont été obtenus dans de bons rendements.

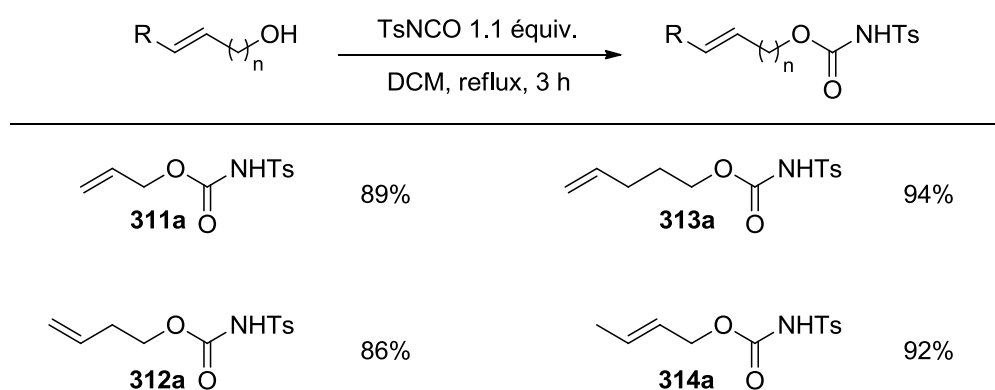


Schéma 120 : Synthèse des *N*-tosyl carbamates.

¹⁵⁰ Pinho, P.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 259.

¹⁵¹ Howbert, J. J.; Grossmann, C. S.; Crowell, T. A.; Rieder, B. J.; Harper, R. N.; Kramer, K. E.; Tao, E. V.; Aikins, J.; Poore, G. A.; Rinzel, S. M.; Grindey, G. B.; Shaw, W. N.; Todd, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2393.

I-B- Résultats

Une fois en main, les substrats ont été testés dans les conditions suivantes :

- conditions A : Pd(OAc)₂ 10 mol%, SS-2 15 mol%, PhBQ 1.07 équiv., AcOH (0.2M), 45 °C, 24 h.
- conditions B : Pd(OAc)₂ 5 mol%, NaOAc 2 équiv., DMSO (0.05M), O₂ (1 atm.), 80 °C, 24 h.
- conditions C : Pd(OAc)₂ 10 mol%, SS-2 15 mol%, PhI(OAc)₂ 2.1 équiv., AcOH (0.2M), 45 °C, 24 h.

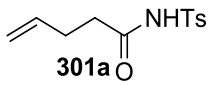
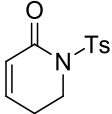
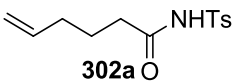
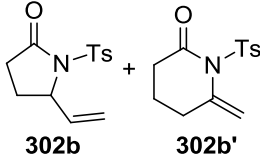
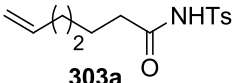
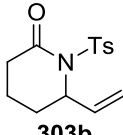
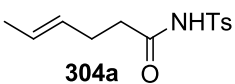
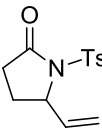
Les conditions A et C ont systématiquement été testées. Toutefois, lorsque les conditions A n'ont pas permis l'obtention de résultats satisfaisants (*i.e.* absence de conversion ou dégradation), la réaction a été réalisée en conditions B basiques.

Dans un premier temps, les résultats expérimentaux seront présentés. Une rationalisation des mécanismes en jeu sera ensuite entreprise, permettant ainsi d'expliquer la formation de chaque produit.

Les *N*-tosyl carboxamides ont tout d'abord été testés en conditions A (Tableau 3). Tandis que le *N*-tosyl carboxamide **301a** n'a conduit qu'à de la dégradation (entrée 1), le carboxamide **302a** a conduit à un mélange inséparable de la 5-vinyl-pyrrolidinone **302b** et de la 6-méthylidène-piperidinone **302b'** dans un ratio 71:29 avec 75% de rendement (entrée 2). La 6-vinyl-piperidinone **303b** a été obtenue dans un rendement de 49% à partir de **303a** (entrée 3). Si la réaction a lieu dans le DCM, **303a** est obtenu avec un meilleur rendement (80%). Le *N*-tosyl carboxamide **304a**, comportant l'insaturation en position non terminale, a conduit à la 5-vinyl-pyrrolidinone **302b** dans un rendement de 54% (entrée 4).

Le substrat **301a** n'ayant conduit qu'à de la dégradation, nous l'avons testé en conditions B basiques. La dihydropyridinone **301b** a alors été obtenue avec un faible rendement de 20% (entrée 1).

Tableau 3 : Réactivité des *N*-tosyl carboxamides en conditions A et B.

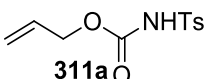
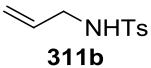
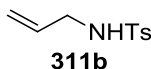
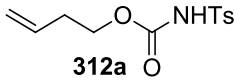
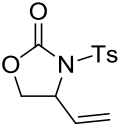
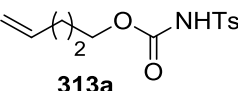
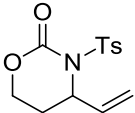
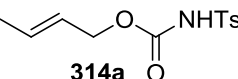
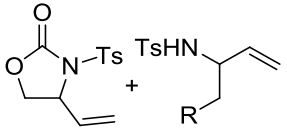
Entrée	Substrat	Produit (Conditions A)	Produit (Conditions B)
1	 301a	dégradation	 301b 20%
2	 302a	 302b 302b' 75%. 302b:302b' = 71:29	
3	 303a	 303b 49% (80% dans le DCM)	
4	 304a	 302b 54%	

Les *N*-tosyl carbamates ont ensuite été testés en conditions A (Tableau 4). Le substrat **311a** n'a conduit qu'à de la dégradation lorsque la réaction a été réalisée dans l'AcOH, mais la *N*-tosyl-allyle amine **311b** a pu être isolée dans un rendement de 54% lorsque le DCM a été utilisé comme solvant (entrée 1). Les *N*-tosyl carbamates **312a** et **313a** ont respectivement conduit à la 4-vinyl-oxazolidinone **312b** dans un rendement de 90%, et à la 4-vinyl-oxazinanone **313b** dans un rendement de 70% (entrées 2 et 3). L'isomère **314a** comportant la double liaison en position interne n'a quant à lui mené à aucune conversion (entrée 4).

Comme précédemment, certains *N*-tosyl carbamates ont été testés en conditions basiques B lorsque les résultats obtenus en conditions A ne nous ont pas semblé satisfaisants. De même qu'en conditions A, la *N*-tosyl-allyle amine **311b** a été obtenue à partir de **311a**, cette fois-ci dans un rendement de 85% (entrée 1). Le substrat **314a** a quant à lui mené à l'obtention de trois produits: un mélange inséparable de la 4-vinyl-oxazolidinone **312b** et de la *N*-tosyl 4-acetoxy-3-aminobutène

314b' obtenu dans un faible rendement de 10% et dans un ratio 75:25, ainsi que la *N*-tosyl 3-aminobutène **314b** dans un rendement de 12% (entrée 4).

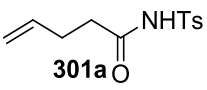
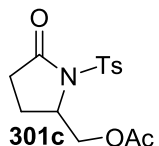
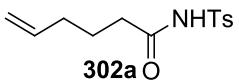
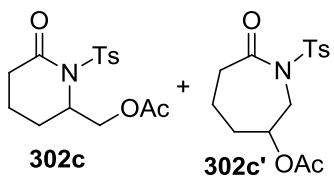
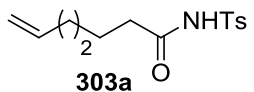
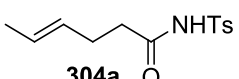
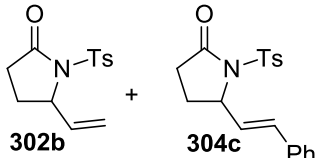
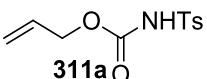
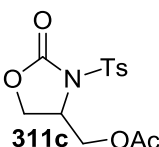
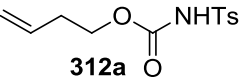
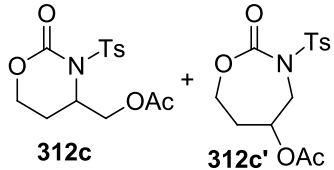
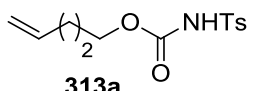
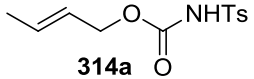
Tableau 4 : Réactivité des *N*-tosyl carbamates en conditions A et B.

Entrée	Substrat	Produit (Conditions A)	Produit (Conditions) B
1		 311b 54% (dans le DCM), dégradation dans l'AcOH	 311b 85%
2		 312b 90%	
3		 313b 70%	
4		Pas de conversion	 312b + 314b R = H 314b' R = OAc 312b+314b' (10%, 75:25) + 314b 12%

Les conditions C faisant intervenir un oxydant fort, à savoir le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, ont ensuite été appliquées aux *N*-tosyl carboxamides et carbamates (Tableau 5). Les substrats **301a** et **311a** ont respectivement conduit à la pyrrolidinone acétoxylée **301c** dans un rendement de 66%, et à l'oxazolidinone acétoxylée **311c**, dans un rendement de 42% (entrées 1 et 5). Le *N*-tosyl carboxamide **302a** a permis l'obtention d'un mélange inséparable en ratio 63:37 de la pipéridinone acétoxylée **302c** et de l'azapanone acétoxylée **302c'**, dans un rendement de 76% (entrée 2). Un mélange de l'oxazinanone acétoxylée **312c** et de l'oxazépanone **312c'** a été obtenu dans un ratio 50:50 et dans un rendement de 56% à partir du *N*-tosyl carbamate **312a** (entrée 6). Le carboxamide **304a** a conduit à un mélange de la 5-vinyl-pyrrolidinone **302b**, et de la 5-styryl-pyrrodinone **304c** dans un ratio 62:38

et dans un rendement modéré de 40%. Enfin, les substrats **303a**, **313a** et **314a** n'ont mené qu'à de la dégradation (entrées 3, 7 et 8).

Tableau 5 : Réactivité des *N*-tosyl carboxamides et des *N*-tosyl carbamates en conditions C.

Entrée	Substrat	Produit	Rendement
1	 301a	 301c	66 %
2	 302a	 302c + 302c'	76%. 302c:302c' = 63:37
3	 303a	dégradation	-
4	 304a	 302b + 304c	40%. 302b:304c = 62:38
5	 311a	 311c	42 %
6	 312a	 312c + 312c'	56%. 312c:312c' = 50:50
7	 313a	dégradation	-
8	 314a	dégradation	-

II- Réactivité des nucléophiles oxygénés

Les acides carboxyliques commerciaux, comportant également des longueurs de chaînes et des positions de l'insaturation variables ont été également testés.¹⁵²

Les conditions A, B et C précédemment utilisées n'ayant pas permis l'obtention de bons rendements, de nouvelles conditions ont été mises au point avec de légères modifications, où la présence d'une base s'est montrée capitale. Les acides carboxyliques ont alors été mis en réaction dans les deux conditions suivantes :

- conditions D : Pd(OAc)₂ 10 mol%, SS-2 15 mol%, PhBQ 1.07 équiv., NaOAc 1 équiv., DCM (0.5M), 45 °C, 24 h.

- conditions E : Pd(OAc)₂ 10 mol%, SS-2 15 mol%, PhI(OAc)₂ 2.1 équiv., NaOAc 1 équiv., DCM (0.5M), 45 °C, 24 h.

Les conditions D et E correspondent donc respectivement aux versions basiques des conditions A et C.

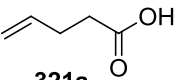
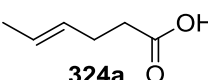
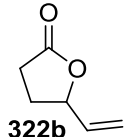
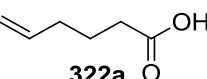
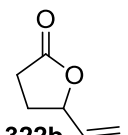
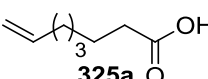
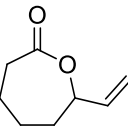
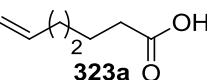
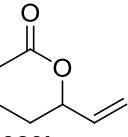
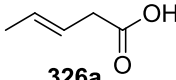
En conditions D, les acides 4-penténoïque **321a** et 3-penténoïque **326a** n'ont conduit qu'à de la dégradation (Tableau 6, entrées 1 et 6). La 5-vinyl-dihydrofuranone **322b** a été obtenue dans un rendement de 59% à partir de l'acide 5-hexénoïque **322a**, et dans un rendement de 45% à partir de l'acide 4-hénénoïque **324a** (entrées 2 et 4). Les acides 6-hepténoïque **323a** et 7-octénoïque **325a** ont respectivement conduit à l'obtention de la 5-vinyl-tétrahydropyranone **323b** avec un rendement de 39% et de la 5-vinyl-oxepanone **325b** avec un faible rendement de 7% (entrées 3 et 5).

Les faibles rendements obtenus pour les 5-vinyl lactones peuvent être attribuables à la volatilité et instabilité de ces produits.¹⁵³ Comme nous le verrons dans la partie discussion et interprétation des résultats, leur formation est toutefois importante.

¹⁵² Le travail concernant ces nucléophiles a été réalisé en collaboration et en majeure partie par le docteur Fadila Louafi lors de son stage post-doctoral.

¹⁵³ Lumbroso, A.; Abermil, N.; Breit, B. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 789.

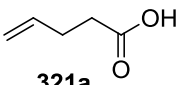
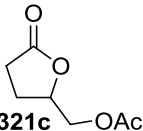
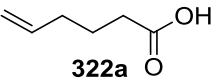
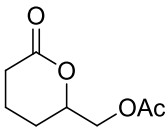
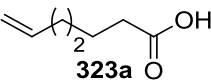
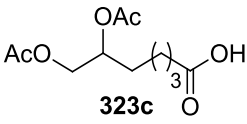
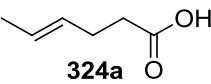
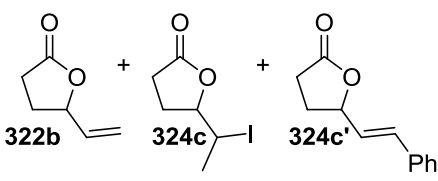
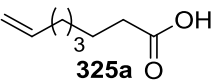
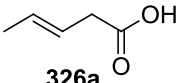
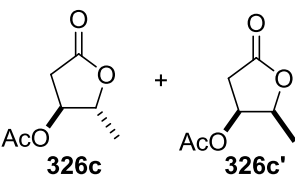
Tableau 6 : Réactivité des acides carboxyliques en conditions D.

Entrée	Substrat	Produit	Entrée	Substrat	Produit
1		dégradation	4		 45%
2		 59%	5		 7%
3		 39%	6		dégradation

En conditions E (Tableau 7), les acides 4-penténoïque **321a** et 5-hexénoïque **322a** ont respectivement conduit à la formation de la dihydrofuranone acétoxylée **321c** dans un rendement de 59%, et de la tétrahydropyranone **322c** dans un rendement de 41% (entrées 1 et 2). Les acides 6-hepténoïque **323a** et 7-octénoïque **325a** n'ont mené qu'à de la dégradation. Cependant, lorsque l'acide 6-hepténoïque **323a** a été traité dans l'acide acétique, l'acide diacétoxylé **323c**¹⁵⁴ a été obtenu dans un rendement de 20% (entrées 3 et 5). Un mélange de 5-vinyl-dihydrofuranone **322b**, de 5-iodoéthyle-dihydrofuranone **324c** et de 5-styryl-dihydrofuranone **324c'** a été obtenu à partir de l'acide 4-hénénoïque **324a** dans un rendement de 30% et dans un ratio 24:50:25 (entrée 4). Enfin, l'acide 3-penténoïque **326a** a mené à l'obtention des *trans* **326c** (17%) et *cis* **326c'** (4%) méthyl-dihydrofuranes acétoxylés (entrée 6).

¹⁵⁴ Pour la formation de **323a** en **323c** dans l'AcOH en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et de TfOH catalytique, voir : Kang, Y.B.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3658.

Tableau 7: Réactivité des acides carboxyliques en conditions E.

Entrée	Substrat	Produit	Rendement
1	 321a	 321c	59%
2	 322a	 322c	41%
3	 323a	 323c	dégradation dans le DCM 20% dans l'AcOH
4	 324a	 322b + 324c + 324c'	30%. 322b:324c:324c' = 25:50:25
5	 325a	dégradation	-
6	 326a	 326c + 326c'	326c : 17% 326c' : 4%

III-Interprétation des résultats et hypothèses

III-A- Conditions A, B et D utilisant la PhBQ comme oxydant

Les *N*-tosyl carboxamides **302a** et **303a**, les *N*-tosyl carbamates **312a** et **313a**, ainsi que les acides carboxyliques **322a**, **323a** et **325a** sont des substrats où l'insaturation est en position terminale. En conditions A et D, ils ont tous mené à l'obtention d'hétérocycles vinyliques. La formation de ces derniers peut s'expliquer par un mécanisme d'activation de liaison C-H allylique : après complexation du palladium(II) par la double liaison du substrat **A** menant à l'intermédiaire **I**, un ligand acétate du palladium(II) va déprotonner le H allylique, libérant un équivalent de HX et formant ainsi l'intermédiaire π -allyle palladium(II) **II**. Une attaque nucléophile exo-trig de ce dernier conduit à la formation de l'hétérocycle vinylique **B** et à un équivalent de HX. Le Pd(0) alors formé est ensuite réoxydé en palladium(II) par la PhBQ en présence de deux équivalents de HX libérés précédemment (Schéma 121). Une cyclisation 6-, 7-, 8-, ou 9-endo, menant à la formation d'hétérocycles insaturés **C**, n'a pas été observée pour ces substrats en conditions A et D. Le produit **301b**, obtenu à partir de **301a** en conditions B, correspond cependant à ce type de réactivité, suivie de l'isomérisation de la double liaison.

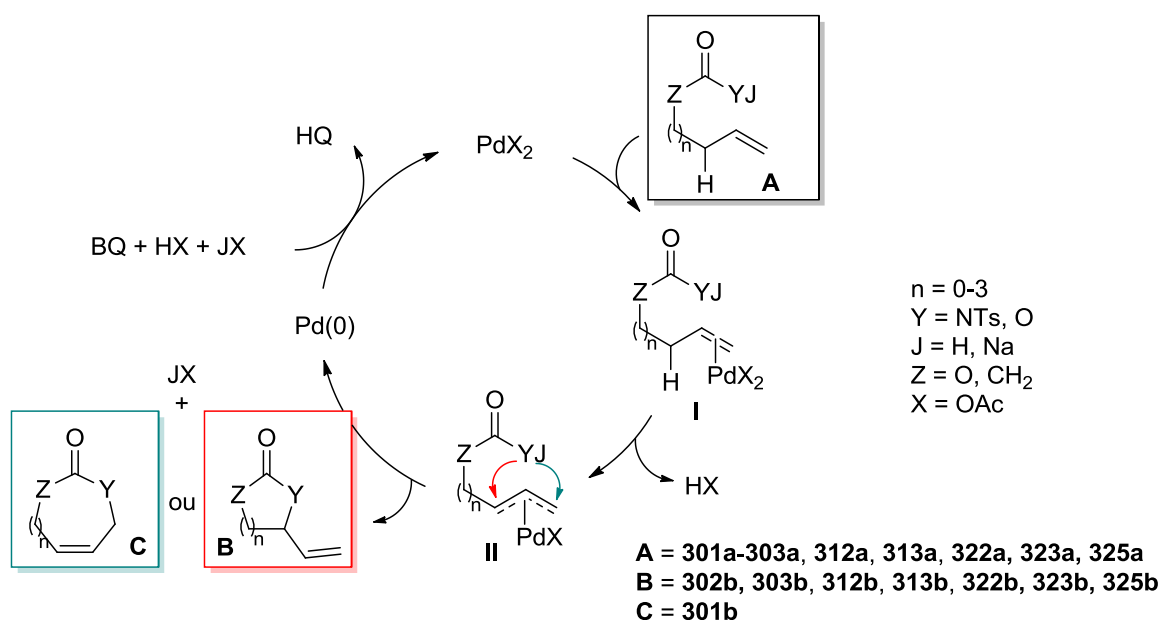


Schéma 121 : Mécanisme par activation C-H allylique permettant d'expliquer la formation de **301b**, **302b**, **303b**, **312b**, **313b**, **322b**, **323b** et **325b**.

Le *N*-tosyl carboxamide **301a** et l'acide carboxylique **321a** ont tous deux menés, en conditions A et D, à de la dégradation. Tous deux possèdent le même nombre de carbones entre l'atome nucléophile et l'insaturation terminale. Ils mèneraient à l'obtention d'hétérocycles vinyliques à 4 chaînons, semblant ici défavorisée. La formation de produit issu d'une cyclisation 6-endo-trig n'a pas été observée.

La formation des hétérocycles vinyliques **302b**, **312b** et **322b** en conditions A, B et D provenant des substrats **304a**, **314a** et **324a**, possédant tous une double liaison interne, peut s'expliquer soit par un mécanisme d'activation C-H allylique suivie d'une attaque nucléophile, soit par un mécanisme de nucléopalladation suivie d'une déshydropalladation (Schéma 122). La formation irréversible de l'intermédiaire π -allylpalladium **IV** à partir de **III** est cependant bien plus lente que la formation réversible¹⁵⁵ de l'intermédiaire σ -alkylpalladium **V** (qui par la suite sera nommé "*Intermédiaire Nucléo Palladé*" ou **INuP**¹⁵⁶). Nous pouvons donc supposer que dans ces cas, la séquence nucléopalladation/déshydropalladation est le mécanisme effectif. De plus, le système catalytique Pd(OAc)₂/ligand disulfoxyde étant connu pour être sélectif des doubles liaisons terminales^{93,157} constitue un argument supplémentaire quant au fait qu'une activation C-H allylique n'a pas lieu ici.

¹⁵⁵ a) Hahn, C. ; Morvillo, P. ; Vitagliano, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 419. b) Hahn, C.; Morvillo, P.; Herdtweck, E.; Vitagliano, A. *Organometallics* **2002**, 21, 1807. c) Cucciolito, M. E.; D'Amora, A.; Vitagliano, A. *Organometallics* **2005**, 24, 3359. d) Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2786. e) Timokhin, V. I.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17888. f) Bar, G. L. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7308.

¹⁵⁶ Les Intermédiaires Nucléopalladé INuP sont supposés être protonés lorsque la réaction a lieu dans l'AcOH.

¹⁵⁷ Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15076.

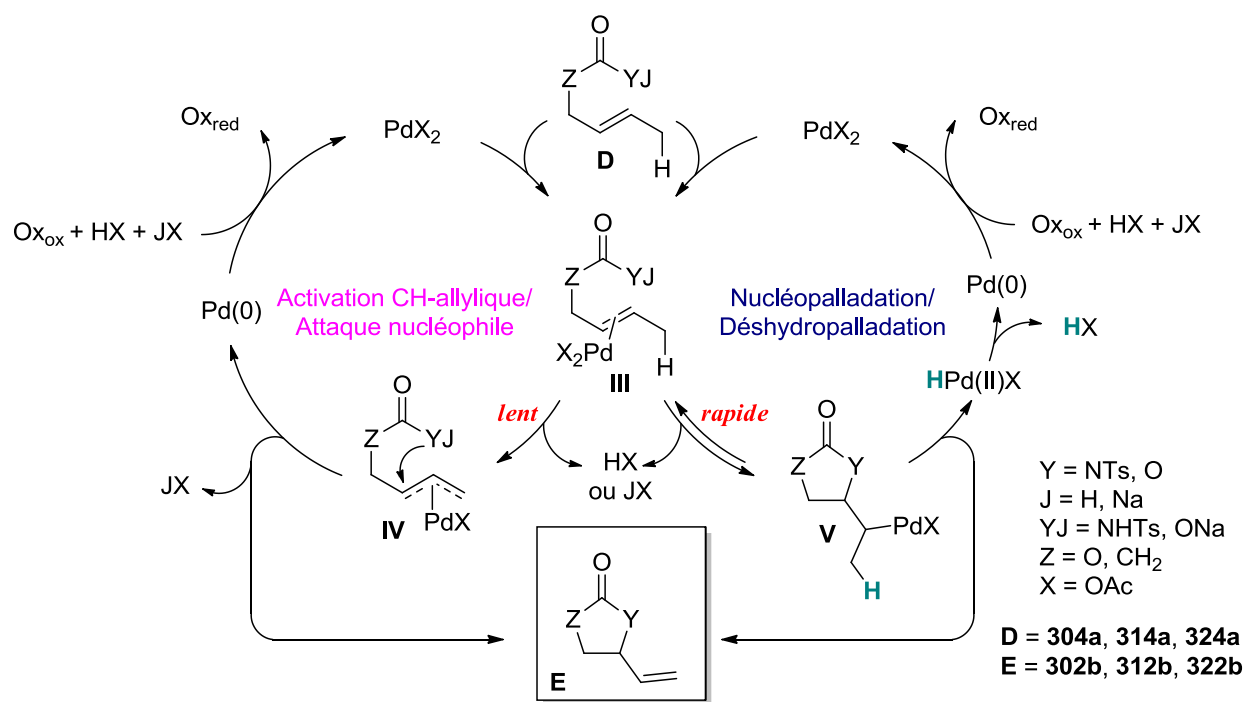


Schéma 122 : Mécanismes expliquant la formation de **302b**, **312b** et **322b** à partir de **304a**, **314a** et **324a**.

Le *N*-tosyl carbamate **314a**, possédant également une insaturation interne, mène toutefois, en conditions B, à l'obtention de deux autres produits **314b** et **314b'**. Une fois **312b** formé par une séquence nucléopalladation/déshydropalladation, un anion acétate peut réaliser l'ouverture de ce dernier, entraînant alors une décarboxylation permettant la formation de **314b'** et libérant un équivalent de CO₂, (Schéma 123, droite). Cependant, le substrat **314a**, une fois complexé au palladium, peut également subir un réarrangement [3,3] sigmatropique¹⁵⁸ suivi d'une décarboxylation, menant à la formation de **314b** et à un dégagement de CO₂ (Schéma 123, gauche). Dans ce cas, le palladium conserve son degré d'oxydation +II tout au long du cycle, la réaction est alors isohypsique vis-à-vis du catalyseur, et l'oxydant externe n'intervient pas.

¹⁵⁸ a) Lei, A.; Lu, X. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2357. b) Ciclosi, M.; Fava, C.; Galeazzi, R.; Orena, M.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2199. c) Joosten, A.; Persson, A. K. A.; Millet, R.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15151. d) Martin Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939.

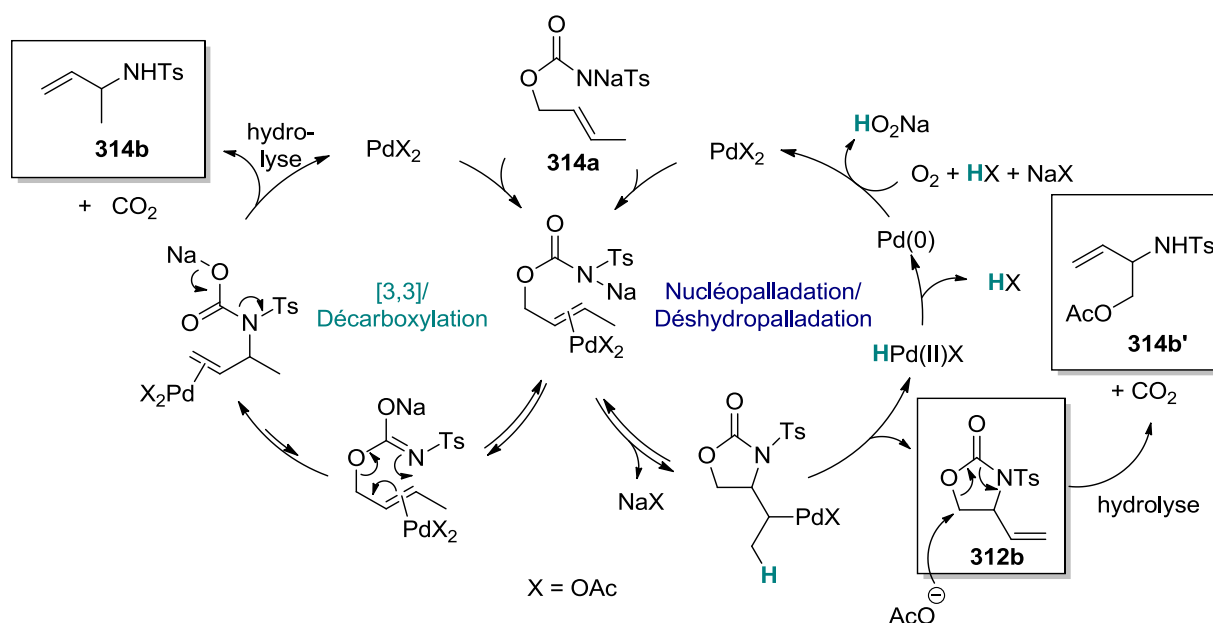


Schéma 123 : Mécanismes expliquant la formation de **312b**, **314b** et **314b'** à partir de **314a**.

En conditions A et B, le *N*-tosyl carbamate **311a** mène à la formation de la *N*-tosyl-allyle amine **311b**. Il faut cependant que la réaction soit réalisée dans un solvant autre que l'acide acétique, la *N*-tosyl allyle amine **311b** n'étant pas stable, ou difficilement isolable, en présence de ce dernier. Comme dans le cas de **314a**, un mécanisme via un réarrangement [3,3] sigmatropique suivi d'une décarboxylation est responsable de la formation de **311b** (Schéma 124, gauche). Un mécanisme de nucléopalladation suivi d'une déshydropalladation pourrait également être considéré ici. La formation de l'oxazolidinone **311b'** n'est cependant pas observée, la déshydropalladation de l'Intermédiaire AminoPalladé **IAmP VII** ne semble donc pas être autorisée ici (Schéma 124, droite).

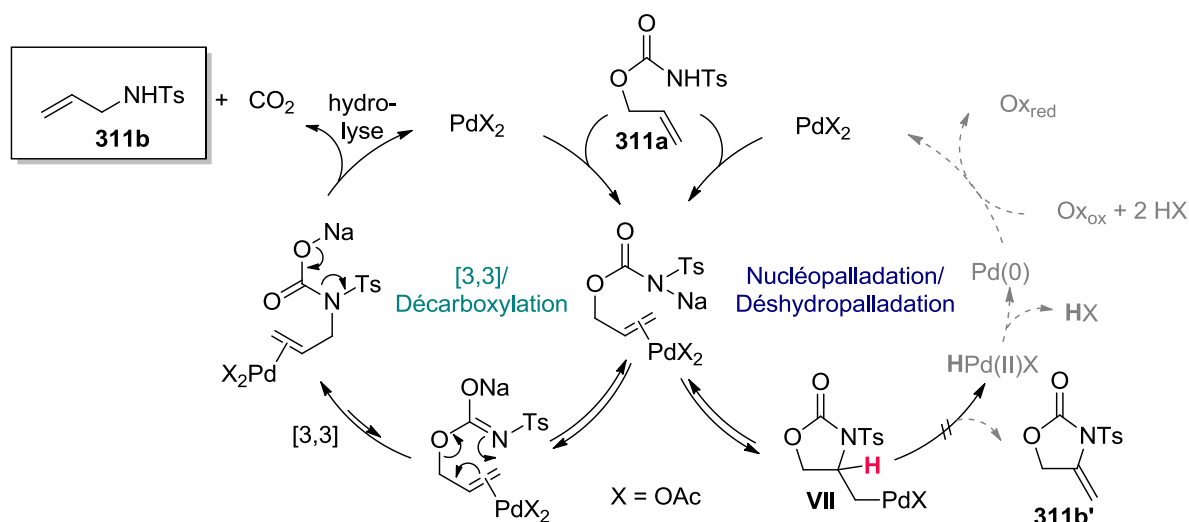


Schéma 124 : Réactivité du *N*-tosyl carbamate **311a**.

Le *N*-tosyl carboxamide **302a** diffère légèrement de ses analogues possédant une double liaison terminale. En effet, tandis que ces derniers ne mènent qu'à un seul produit, le premier mène à un mélange de **302b** et **302b'**. Comme il a été démontré précédemment, la formation de **302b** est due à un mécanisme d'activation C-H allylique suivie d'un piégeage nucléophile (Schéma 125, gauche). La formation de **302b'** s'explique quant à elle par une nucléopalladation suivie d'une déshydropalladation de l'intermédiaire aminopalladé **IX** (Schéma 125, droite). Dans ce cas, la voie nucléopalladation/déshydropalladation rentre alors en compétition avec la voie activation C-H allylique/ attaque nucléophile. Toutefois, le mélange n'étant obtenu que dans un ratio de 71:29 en faveur de **302b**, la déshydropalladation de **IX** ne semble que faiblement permise ici.

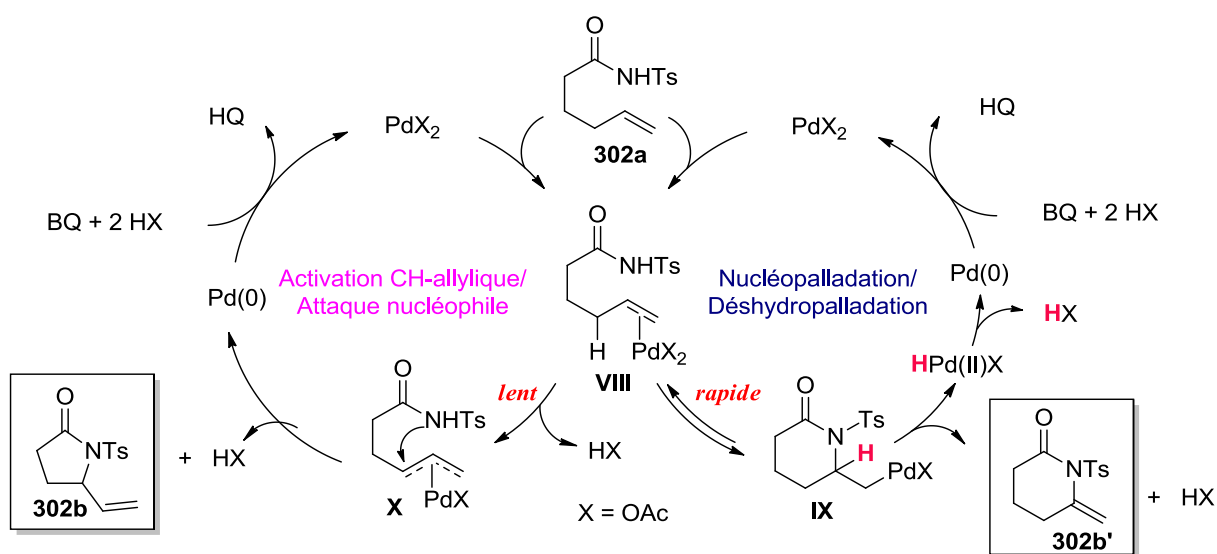


Schéma 125 : Mécanismes responsables de la formation de **302b** et **302b'** à partir de **302a**.

III-B- Conditions C et E utilisant $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ comme oxydant

En conditions C et E, les substrats **301a**, **302a**, **311a**, **312a**, **321a** et **322a** mènent aux hétérocycles acétoxylés **301c**, **302c**, **302c'**, **311c**, **312c**, **312c'**, **321c** et **322c**. Après complexation du palladium par la double liaison, **I** peut subir une aminopalladation, conduisant respectivement aux intermédiaires nucléopalladés **XI** et **XIII** par des cyclisations de type exo et endo. L'addition oxydante du réactif d'iode(III) hypervalent $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ va permettre la formation des intermédiaires nucléopalladés Pd(IV) **XII** et **XIV**, ce qui va libérer un équivalent de PhI . Une dernière étape d'élimination réductrice entraîne la formation des hétérocycles acétoxylés **F** et **G**, et la régénération du Pd(II) (Schéma 126). Les substrats **303a**, **313a**, et **325a** mèneraient à la formation de cycles à grande chaîne, ce qui ne semble pas favorisé ici car ces derniers ne mènent qu'à de la dégradation.

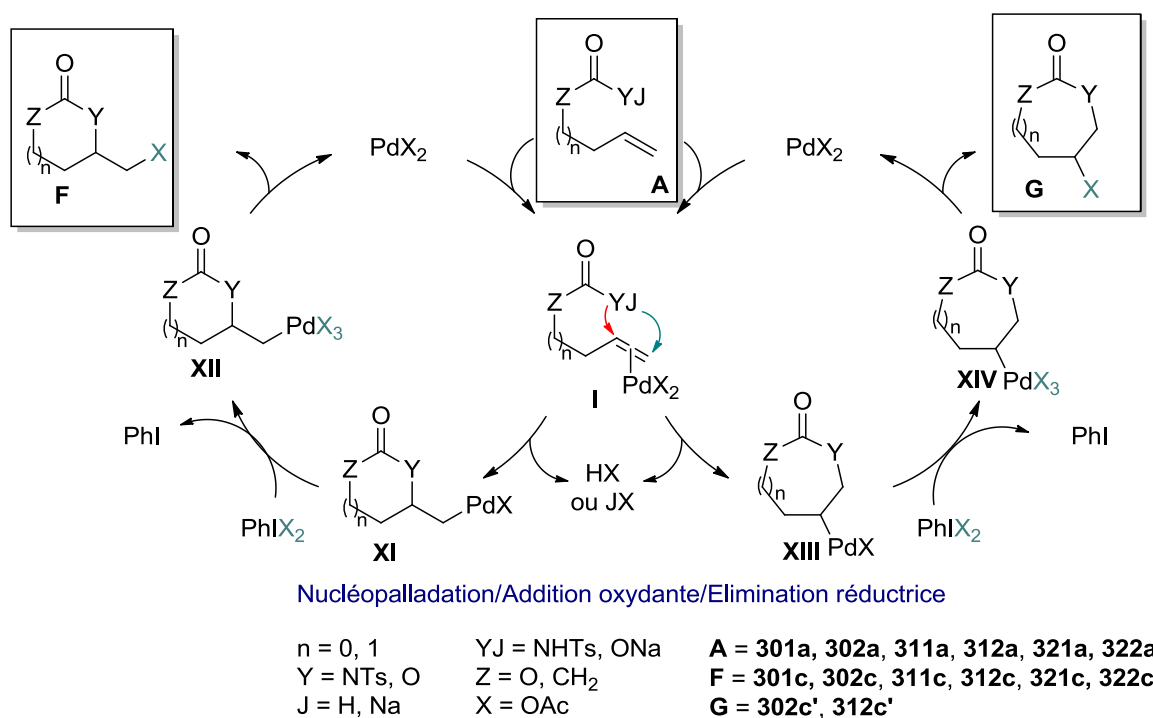


Schéma 126 : Mécanismes de formation des hétérocycles acétoxylés.

Ces substrats pourraient *a priori* également subir une activation C-H allylique, comme vu précédemment en conditions A, B et D (Schéma 121, Schéma 127 gauche). Aucun vinyl-hétérocycle n'est cependant obtenu ici. Ceci est en accord avec le fait que la séquence nucléopalladation/addition oxydante/élimination réductrice est bien plus rapide que l'activation CH/piégeage nucléophile (Schéma 127). De plus, aucun hétérocycle **H** provenant de la déshydropalladation de **XI** n'est également obtenu, ce qui signifie qu'une fois encore, celle-ci n'est

pas permise, soit pour des raisons intrinsèques, soit car l'addition oxydante du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ est plus rapide.

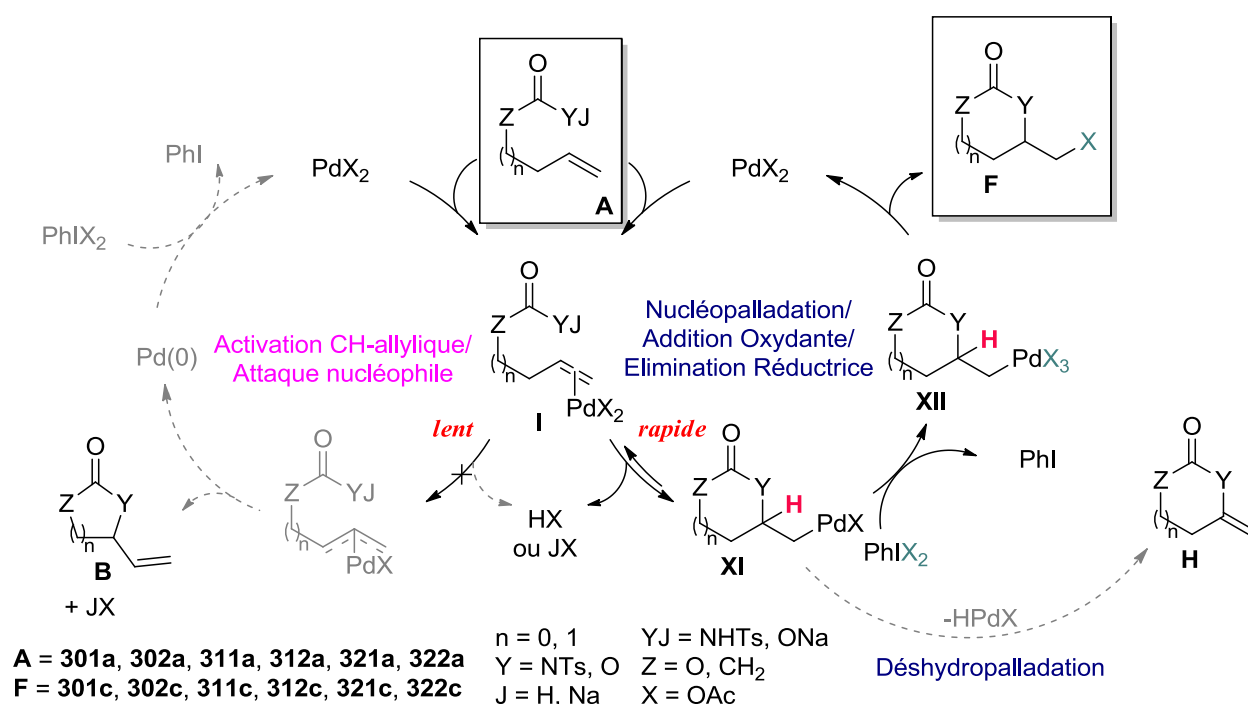


Schéma 127 : Différents mécanismes envisageables pour **301a**, **302a**, **311a**, **312a**, **321a** et **322a**.

Les substrats **304a** et **324a** mènent aux hétérocycles vinyliques **302b** et **322b**. La même séquence nucléopalladation/déshydropalladation qu'en conditions A, B et D est alors observée. Toutefois, les sous-produits **304c** et **324c'**, présentant un groupement styrène, proviendraient d'un couplage de Mizoroki-Heck de **E** avec le PhI généré lors de l'étape de réoxydation (Schéma 128).¹⁵⁹ La iodo-butyrolactone **324c** serait obtenue à partir de l'acide carboxylique **324a** par iodolactonisation.¹⁶⁰

¹⁵⁹ a) Qu, X.; Sun, P.; Li, T.; Mao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1061. b) Evdokimov, N. M.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4327.

¹⁶⁰ Liu, H.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8220.

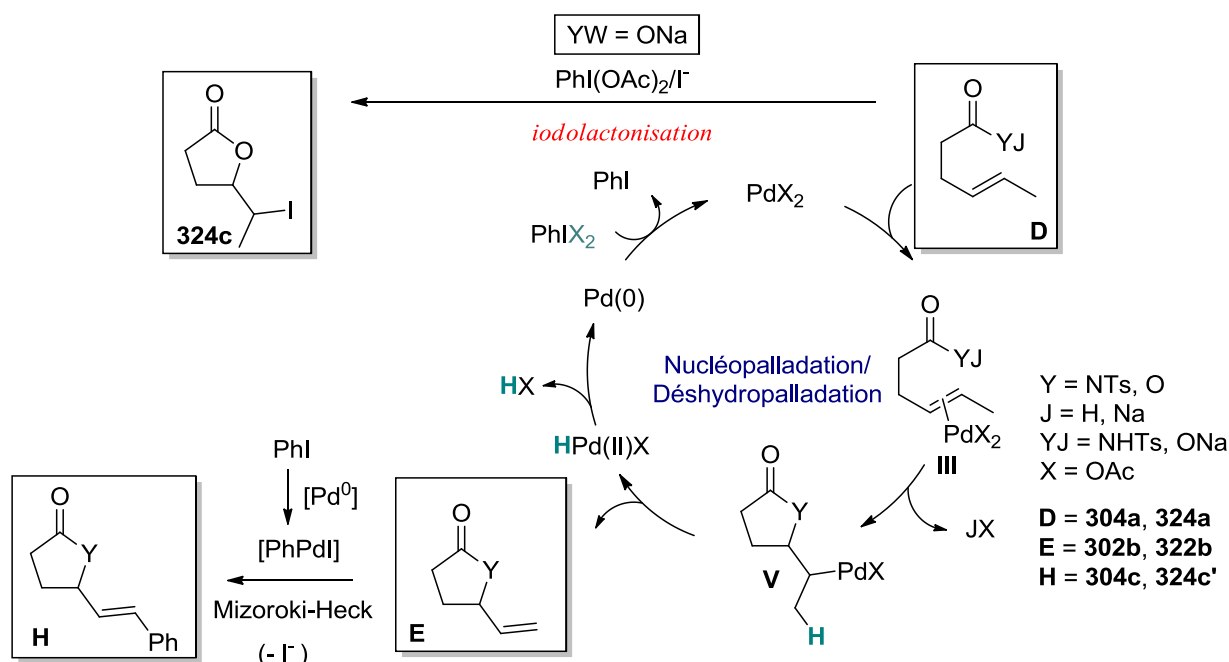


Schéma 128 : Réactivité de **304a** et **324a** en conditions C ou E.

Enfin, les méthyl-butylolactones **326c** et **326c'** sont obtenues à partir de l'acide carboxylique **326a** par une séquence oxypalladation/addition oxydante/élimination réductrice (Schéma 129). En effet, après complexation du Pd(II) par la double liaison, une nucléopalladation a lieu, permettant ainsi la formation de l'intermédiaire σ -alkylpalladium **XIII** via une cyclisation 5-endo. Une addition oxydante du réactif d'iode(III) hypervalent PhI(OAc)₂ entraîne alors la formation de l'intermédiaire **XIV**. Les méthyl-butylolactones **326c** et **326c'** ainsi que le catalyseur PdX₂ sont ensuite obtenus par une élimination réductrice.

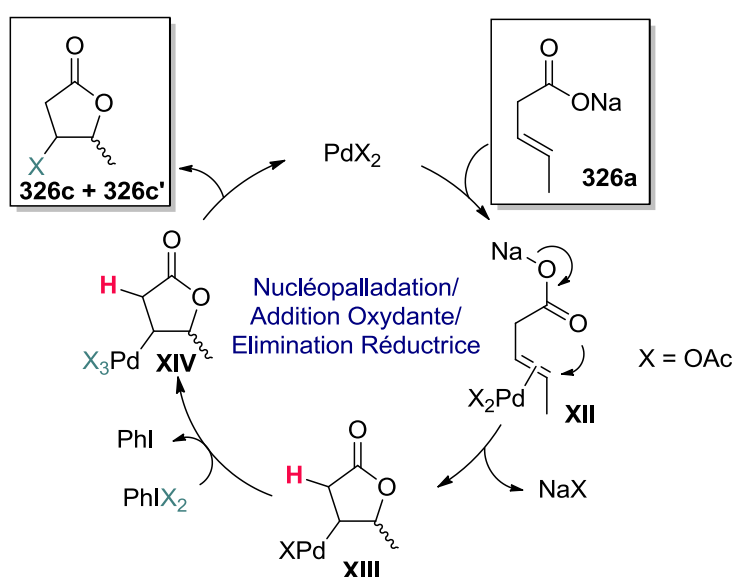


Schéma 129 : Formation de **326c** et **326c'**.

La réactivité du *N*-tosylamide **304a** en conditions C et celles des acides 3-penténoïque **326a** et 4-hexénoïque **324a** en conditions E permettent de confirmer l'hypothèse énoncée lors de l'explication de la réactivité de ces derniers en conditions A, B et D, à savoir que dans leur cas, seule une nucléopalladation a lieu.

III-C- Hypothèses

Au vu de tous ces résultats, que ce soit en série azote ou oxygène, il semble clair que l'intermédiaire nucléopalladé, et principalement la position de l'hydrogène en β du palladium, soient cruciaux pour l'évolution de la réaction. Deux positions de l'hydrogène en β peuvent être différenciées : une position "proxicyclique", faisant référence à un hydrogène faisant partie du cycle formé, et une position "distocyclique" se rapportant à un hydrogène en dehors de ce cycle (Schéma 130). Après nucléopalladation, un substrat comportant une double liaison terminale **A** mènera à un intermédiaire nucléopalladé ne possédant un hydrogène en β qu'en position proxicyclique. A l'inverse, un substrat comportant une double liaison interne **D** mènera à un intermédiaire nucléopalladé possédant un hydrogène en β en position distocyclique en plus de celui en position proxicyclique.

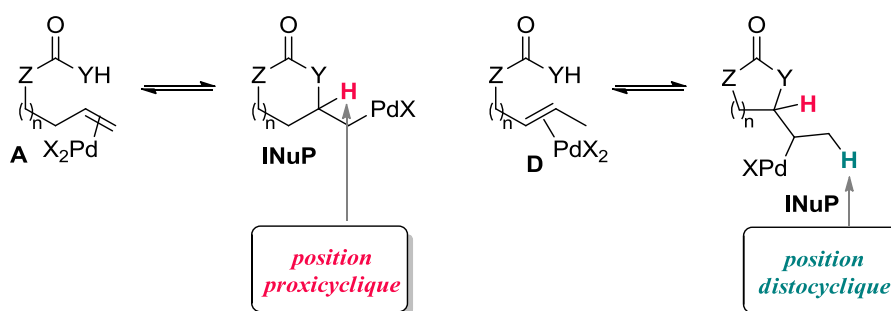


Schéma 130 : Positions proxicyclique et distocyclique.

Lorsque la PhBQ a été utilisée comme oxydant (conditions A, B et D), les substrats **301a**, **302a**, **303a**, **312a**, **313a**, **322a**, **323a** et **325a**, possédant tous une double liaison terminale, ont suivi un mécanisme d'activation C-H allylique suivi d'un piégeage nucléophile menant à des hétérocycles vinyliques. Lorsque le PhI(OAc)₂ est utilisé comme oxydant, ces mêmes substrats ont mené à des hétérocycles acétoxylés via un mécanisme de nucléopalladation suivi d'une addition oxydante et d'une élimination réductrice. En revanche, les substrats **304a**, **314a**, **324a** et **326a**, qui eux possèdent une double liaison interne, ont tous subi, peu importe l'oxydant, un mécanisme de

nucléopalladation suivi, pour les trois premiers, d'une déshydropalladation, et pour le dernier d'une séquence addition oxydante/élimination réductrice.

En résumé, un hydrogène en position distocyclique entraîne donc toujours un mécanisme de nucléopalladation, suivi d'une déshydropalladation (cas de **304a**, **314a** et **324a**). Le cas d'un hydrogène en position proxicyclique est cependant plus complexe. En présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, l'intermédiaire nucléopalladé subit une addition oxydante suivie d'une élimination réductrice, et non une déshydropalladation. En présence de PhBQ , ce même intermédiaire nucléopalladé ne pourrait subir qu'une déshydropalladation. Cette dernière n'a pas lieu, une activation C-H allylique est au contraire observée dans ces cas là.

Tout ceci nous permet de conclure que, après compléxation du palladium(II) par la double liaison, une étape rapide de nucléopalladation réversible a lieu, menant à un équilibre entre le substrat et l'intermédiaire nucléopalladé. Dans le cas d'une double liaison terminale, cet intermédiaire nucléopalladé possède un H en position proxicyclique. La β -H élimination n'est alors pas (ou peu) autorisée. La nucléopalladation étant réversible, une lente mais irréversible étape d'activation de la liaison C-H allylique va alors avoir lieu, menant à l'intermédiaire π -allylpalladium. Après piégeage nucléophile de ce dernier, l'hétérocycle vinylique **B** est obtenu. L'intermédiaire nucléopalladé étant présent mais n'évoluant pas, est alors qualifié d'espèce "dormante" (Schéma 131). Une légère exception existe tout de même avec le *N*-tosyl carboxamide **302a**, où 30% de produit **H** provenant de la voie nucléopalladation/déshydropalladation est observé. Toutefois, parmi tous les substrats testés, il est le seul à présenter ce type de réactivité, et ce dans une faible proportion.

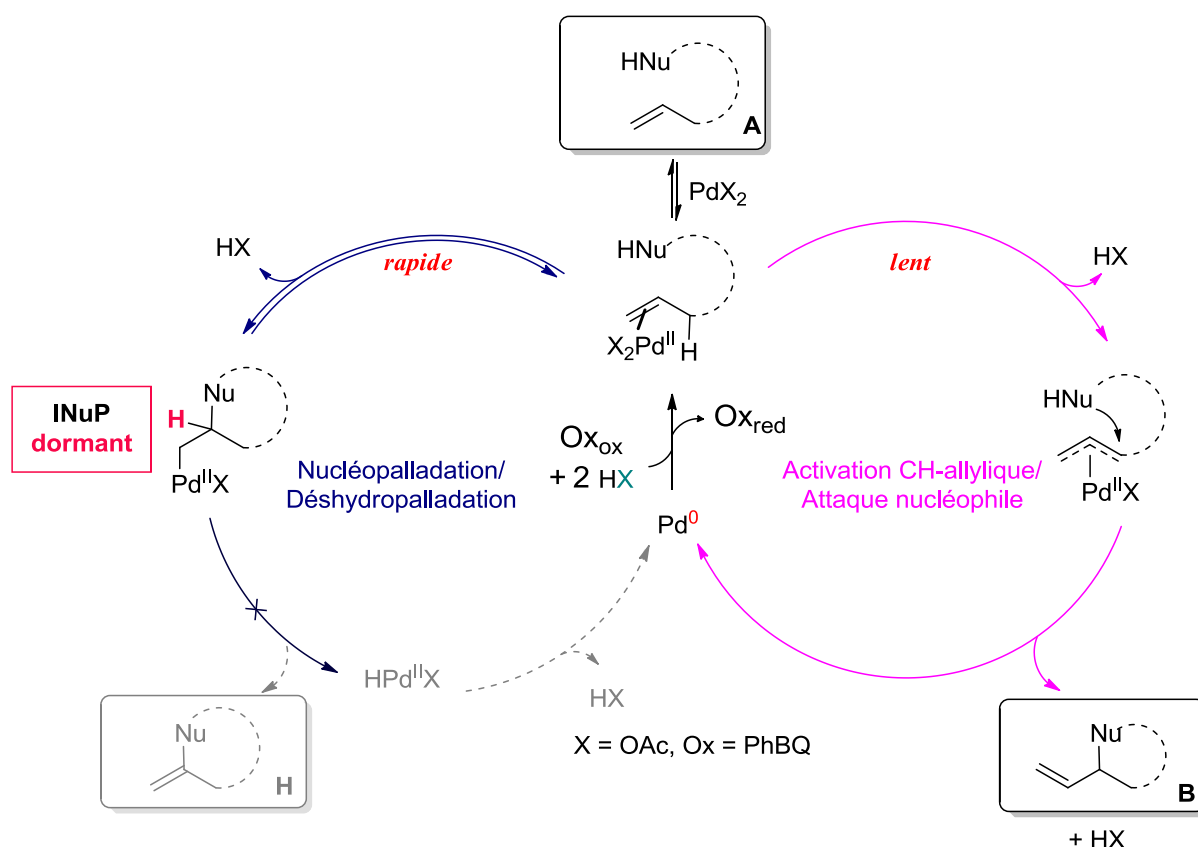


Schéma 131 : Cas d'une double liaison terminale avec PhBQ comme oxydant.

En présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, une fois encore la première étape est celle de nucléopalladation, menant à la formation de l'intermédiaire nucléopalladé comportant un hydrogène en position proxicyclique. Une addition oxydante du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ permet alors de rendre l'intermédiaire nucléopalladé réactif par formation d'une espèce de palladium(IV) qui, après élimination réductrice, entraîne la génération de l'hétérocycle acétoxylylé **F**. La nucléopalladation étant plus rapide que l'activation CH, aucun intermédiaire π -allylpalladium n'est formé. L'intermédiaire nucléopalladé pouvant évoluer ici, il est considéré comme une espèce "éveillée" (Schéma 132).

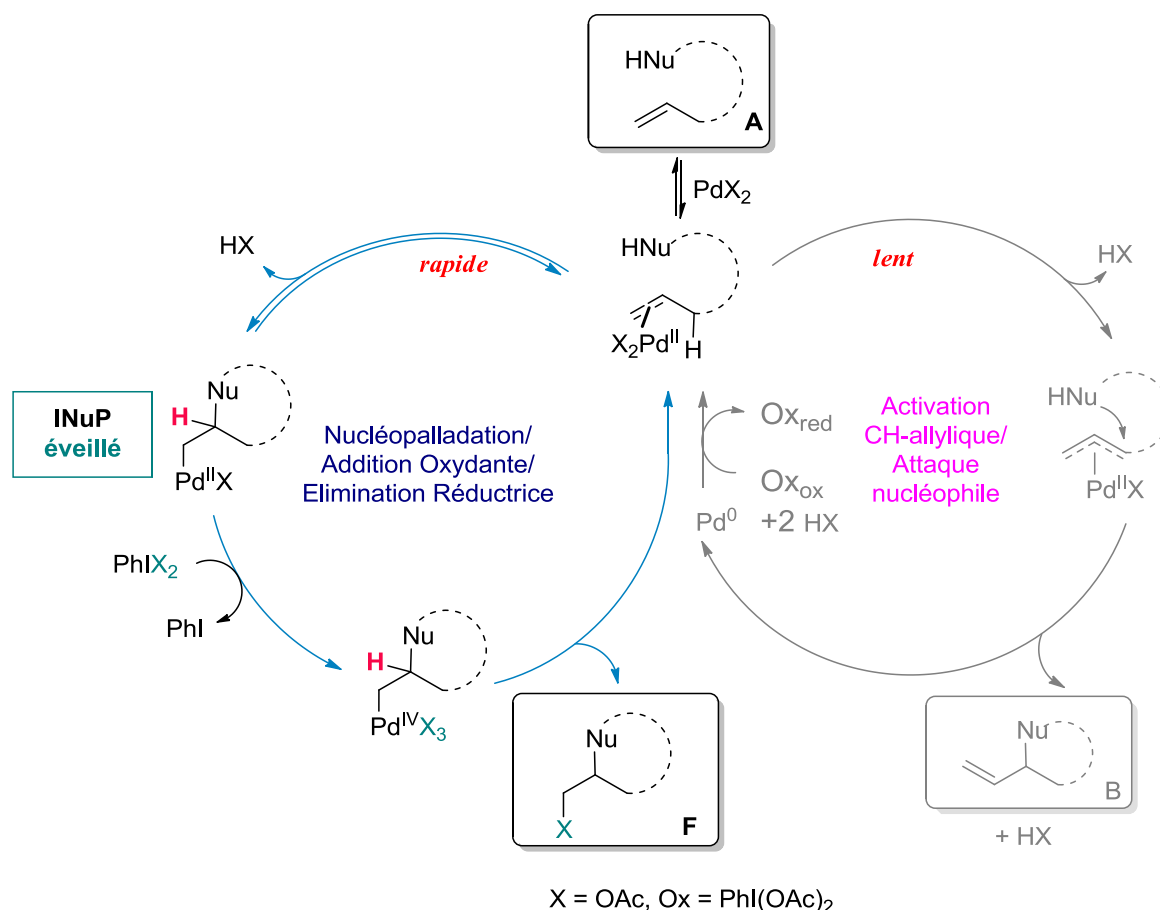


Schéma 132 : Cas d'une double liaison terminale avec PhI(OAc)₂ comme oxydant.

Dans le cas d'une double liaison interne, l'intermédiaire nucléopalladé possède un hydrogène en position distocyclique. La déshydropalladation de ce dernier est alors permise, engendrant la formation de l'hétérocycle vinylique **B**, et ce, quelque soit l'oxydant utilisé. L'intermédiaire nucléopalladé est alors également considéré comme une espèce "éveillée". Une fois encore, l'activation C-H allylique n'a pas lieu, car la voie de la nucléopalladation / déshydropalladation est bien plus rapide (Schéma 133).

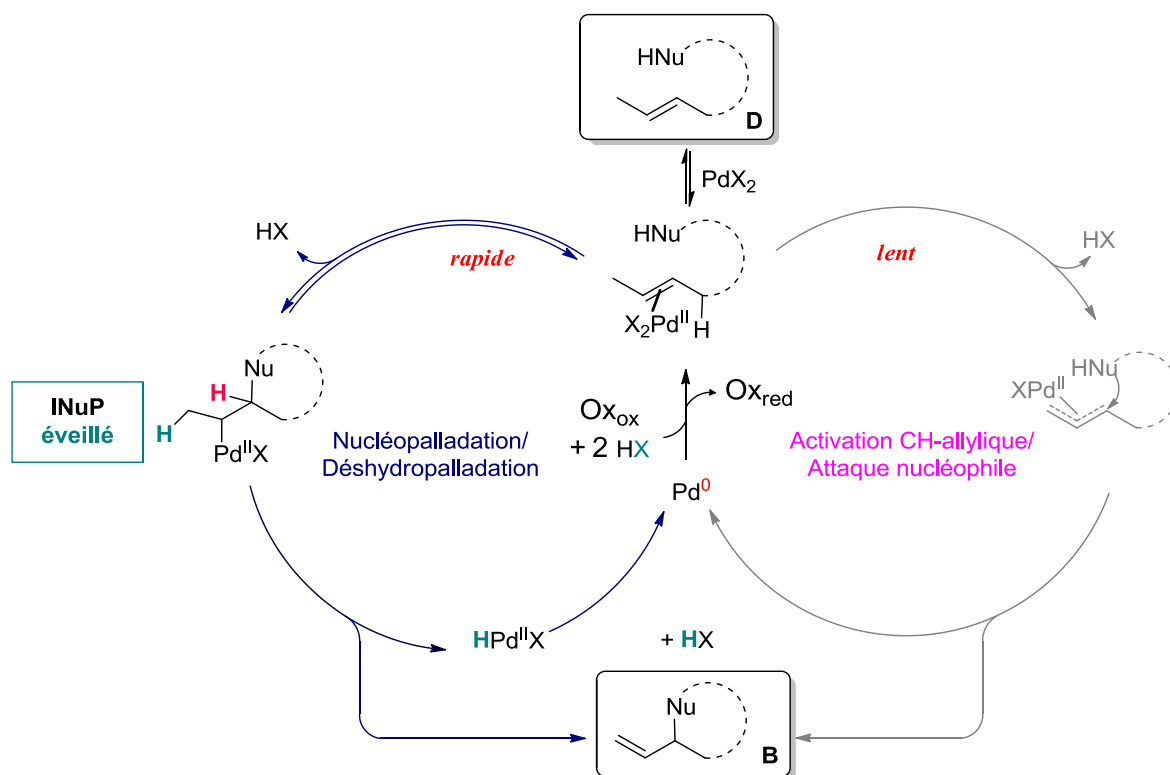


Schéma 133 : Cas d'une double liaison interne.

IV-Preuve de concept

Comme nous venons de l'évoquer, le réactif d'iode(III) hypervalent a permis de rendre l'intermédiaire nucléopalladé réactif en apportant une alternative à la déshydropalladation proxicyclique proscrite. Afin d'apporter une preuve de notre hypothèse, nous avons décidé de synthétiser et tester un substrat où la présence d'une insaturation supplémentaire dans une position opportune permettrait de rendre l'intermédiaire nucléopalladé éveillé (**Schéma 134**).

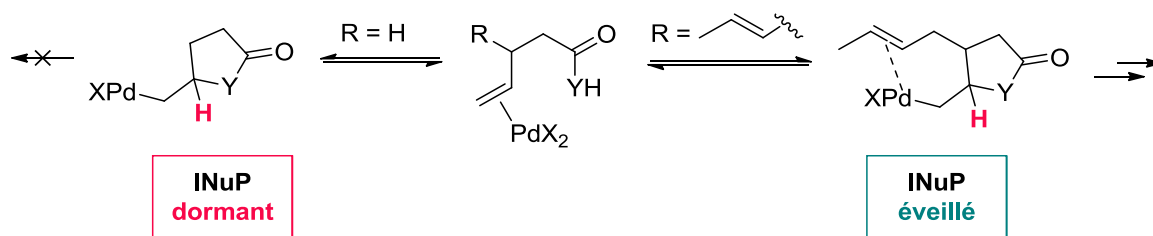


Schéma 134 : Présence d'une insaturation supplémentaire pouvant rendre l'INuP éveillé.

Le diène **J**, qui représente formellement un dérivé but-2-ényle en position 3 des substrats non productifs **301a** et **321a**, nous a semblé un candidat idéal pour notre étude. En effet, après

nucléopalladation via une cyclisation 5-exo conduisant à la formation de l'intermédiaire nucléopalladé, le palladium(II), ne pouvant subir une déshydropalladation proxicyclique, pourrait maintenant être complexé par la deuxième double liaison et réaliser une carbopalladation. Le nouvel intermédiaire nucléopalladé comporterait alors un hydrogène en position distocyclique. La β -H élimination pourrait donc avoir lieu, permettant la formation du bicycle **K** (Schéma 135).

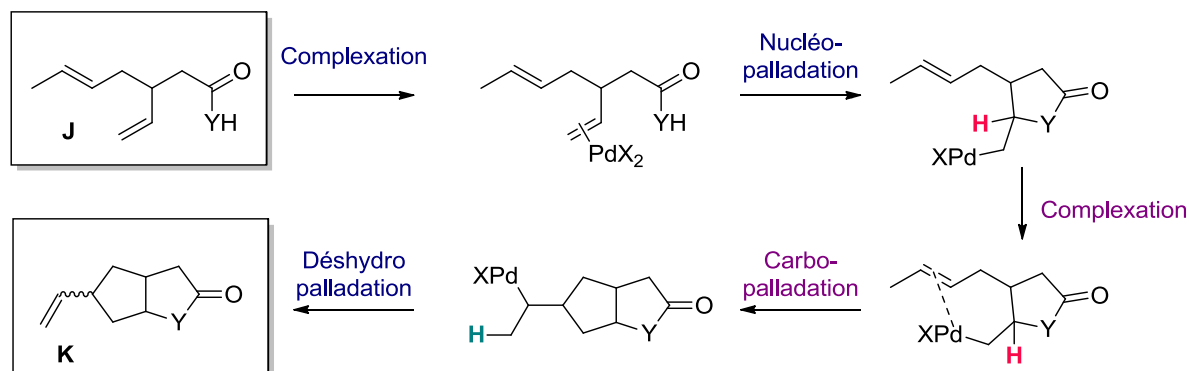


Schéma 135 : Réactivité envisagée du diène **J** en présence de palladium(II).

Nous avons pour cela envisagé de tester ce concept en série Azote et Oxygène.

IV-A- Synthèse des diènes

L'acide carboxylique **331a** a pu être synthétisé en quatre étapes dans un rendement global de 35%. L'amide **332a** a été synthétisé à partir de l'acide **331a** et obtenu dans un rendement global de 23%.¹⁶¹

Dans un premier temps, un couplage de l'acrylate de méthyle **327** avec le butadiène a permis l'obtention de l'ester diénique **328** dans un rendement de 83%.¹⁶² Ce dernier a ensuite été réduit en alcool diénique **329** à l'aide de trois équivalents d'hydruure de diisobutylaluminium avec un rendement de 76% (Schéma 136).

¹⁶¹ L'analyse rétrosynthétique et l'optimisation de chaque étape ont été réalisées par Vu Linh Ly lors de son stage de master.

¹⁶² Davies, S. G.; Haggitt, J. R.; Ichihara, O.; Kelly, R. J.; Leech, A. J.; Mortimer, A. J. P.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2630.

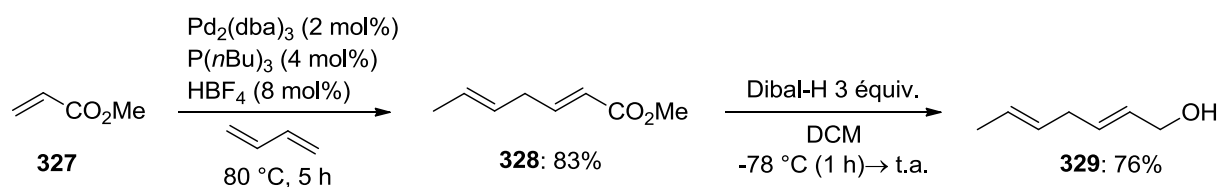


Schéma 136 : Synthèse de l'alcool diénique **329**.

L'alcool **329** a ensuite été engagé dans un réarrangement de Johnson-Claisen, permettant l'obtention de l'ester diénique **330**. La saponification de ce dernier a ensuite conduit à l'acide diénique **331a** avec un rendement sur deux étapes de 56% (Schéma 137).

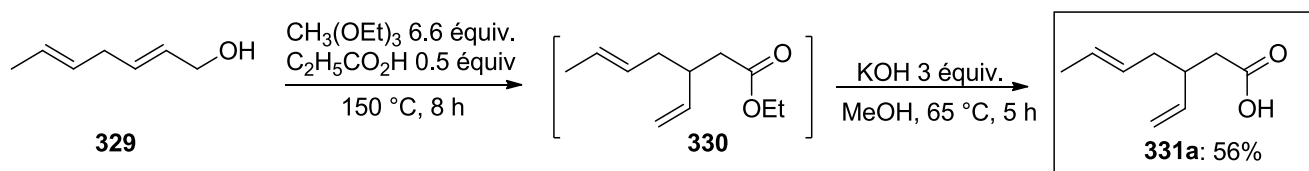


Schéma 137 : Synthèse de l'acide diénique **331a**.

Le *N*-tosyl carboxamide **332a** a ensuite été obtenu à partir de l'acide carboxylique **331a** par une étape d'amidation décarboxylante avec le *N*-*p*-toluène sulfonyl isocyanate dans un rendement de 66% (Schéma 138).

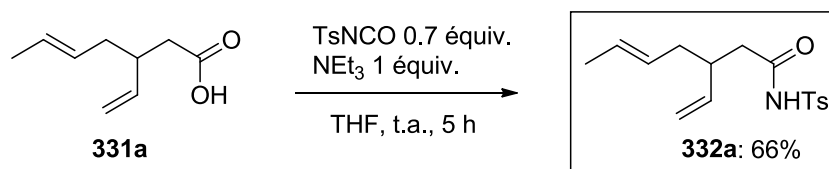


Schéma 138 : Synthèse du *N*-tosyl carboxamide diénique **332a**.

IV-B- Résultats

Les diènes **331a** et **332a** ont ensuite été testés en conditions A et B (pour l'amide) et D (pour l'acide), faisant intervenir la PhBQ comme oxydant (Schéma 139). Le *N*-tosyl carboxamide **332a** a conduit à la formation de la pyrrolidinone bicyclique **332b**¹⁶³ dans un rendement de 10% en

¹⁶³ **332b** a été obtenu sous forme d'un seul isomère. Une analyse par spectroscopie RMN de corrélation NOESY a permis d'établir une stéréochimie *trans*.

conditions A utilisant 10% de Pd(OAc)₂, et 39% en utilisant 26% de Pd(OAc)₂. Les conditions basiques B ont permis l'obtention de **332b** dans un rendement de 40%. L'acide carboxylique **331a** a conduit à la formation de la lactone bicyclique **331b** dans un rendement de 30%, et de la lactone diénique **331b'** dans un rendement de 17%.

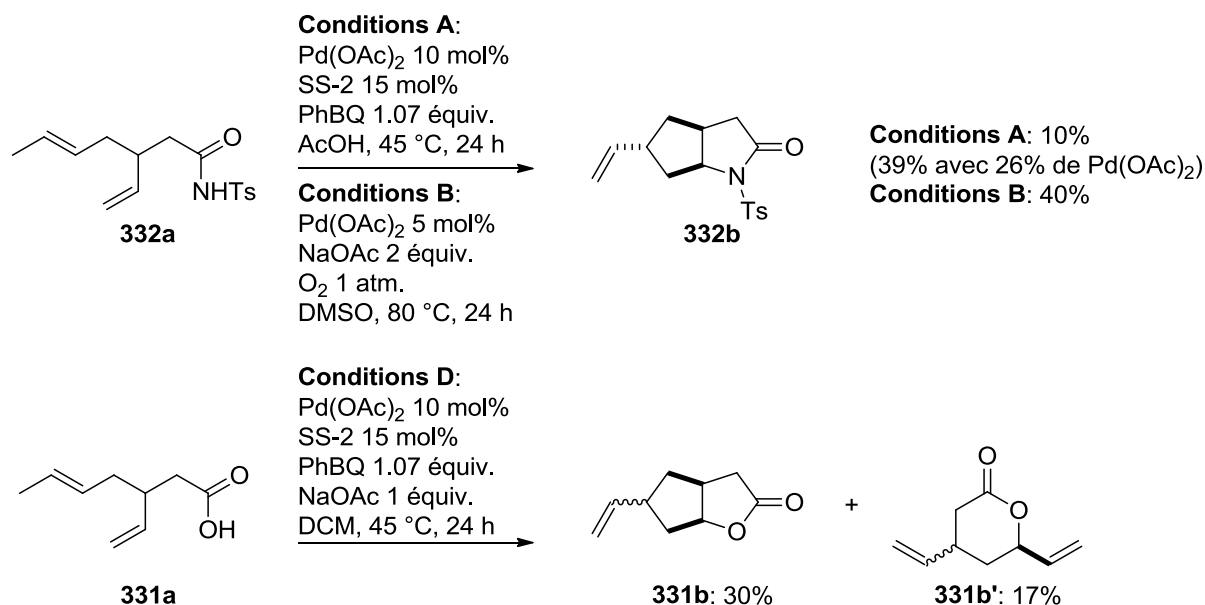


Schéma 139 : Réactivité des diènes **331a** et **332a** en présence de palladium(II) et de PhBQ.

Comme espéré, les bicycles **331b** et **332b** ont été obtenus, permettant de confirmer l'existence de l'intermédiaire nucléopalladé et ainsi de valider notre théorie, et ce malgré l'obtention de faibles rendements.

Ceux-ci peuvent en effet être expliqués par une mauvaise régénération du catalyseur, une augmentation du taux catalytique entraînant une augmentation du rendement. L'étape d'élimination réductrice ayant lieu après la déshydropalladation pourrait en être responsable. Lors de couplage de Mizoroki-Heck, cette étape est en effet connue pour être favorisée par une base,¹⁶⁴ et les meilleurs rendements obtenus en conditions basiques B et D permettent de le confirmer. Ce problème de régénération du catalyseur n'empêche donc pas de valider notre concept (Schéma 140).

¹⁶⁴ Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Carelli, I.; Chiarotto, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1855.

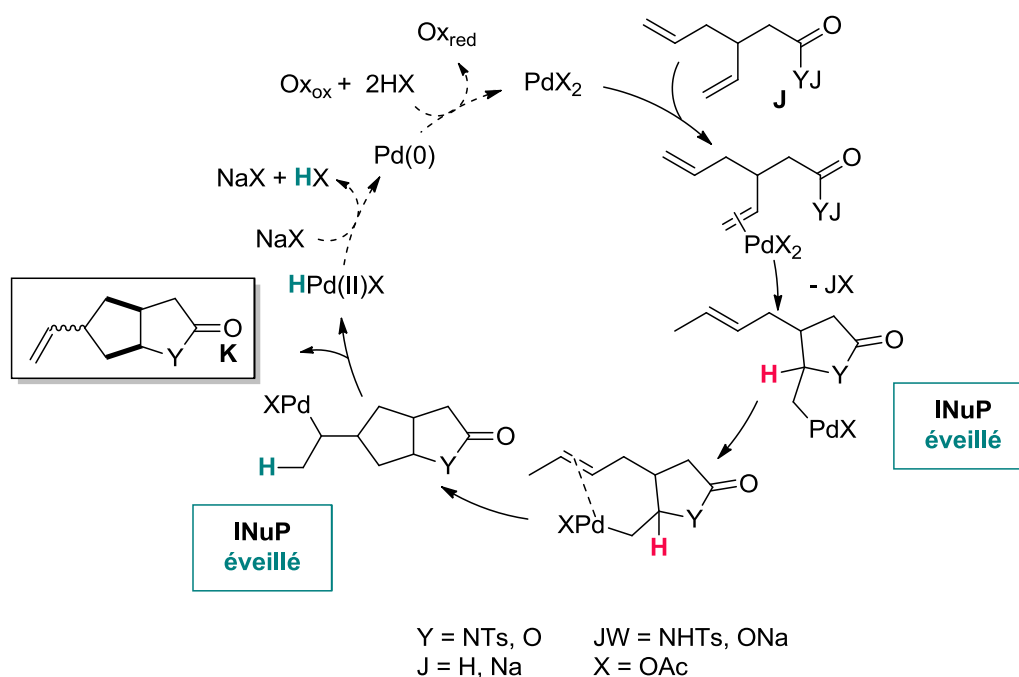


Schéma 140 : Activation de l'intermédiaire nucléopalladé.

La formation de la lactone diénique **331b'** à partir de l'acide **331a**, obtenue comme mélange inséparable de deux diastéréoisomères, s'explique par une complexation initiale du palladium(II) par l'alcène interne, suivie d'une oxypalladation. L'intermédiaire oxypalladé obtenu possède alors un hydrogène en position distocyclique dont la β -H élimination mène à la formation de la lactone diénique **331b'** (Schéma 141).

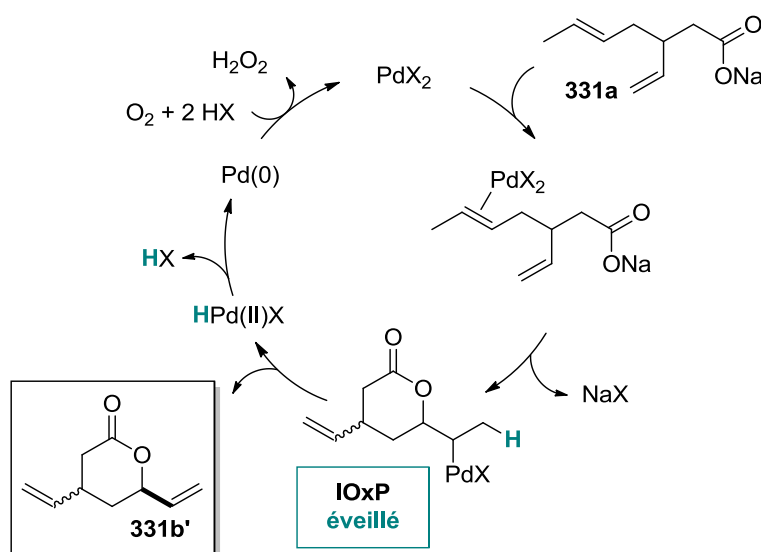


Schéma 141 : Formation de la lactone diénique **331b'** à partir de **331a**.

Conclusion

Au cours de cette étude, plusieurs *N*-tosyl carboxamides et carbamates, et plusieurs acides carboxyliques possédant une insaturation terminale ou non, et un nombre variable d'atomes de carbone entre l'atome nucléophile et l'insaturation ont été testés en conditions de cyclisation oxydante catalysée au palladium(II). Plusieurs oxydants ont été utilisés : la PhBQ, le dioxygène, et le réactif d'iode(III) hypervalent $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

Tandis que les substrats possédant une insaturation interne ont conduit aux produits de nucléopalladation quelque soit l'oxydant utilisé, les substrats dont l'insaturation est en position terminale ont conduit aux produits d'activation de liaison C-H allylique en présence de PhBQ, et aux produits de nucléopalladation en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

Ces résultats nous ont permis d'établir la théorie suivante : la complexation du palladium(II) par la double liaison mène à la formation rapide et réversible d'un intermédiaire nucléopalladé. Si celui-ci possède un hydrogène en position β -distocyclique, une déshydropalladation peut avoir lieu et l'intermédiaire nucléopalladé est considéré comme une espèce éveillée. En revanche, si ce dernier possède un hydrogène en position β -proxicyclique, la déshydropalladation est interdite, et l'activation lente et non réversible de l'hydrogène allylique a lieu, suivie d'un piégeage nucléophile. L'intermédiaire nucléopalladé est alors considéré comme une espèce dormante. Cependant, une oxydation par le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, ou une étape de carbopalladation permettront d'activer cet intermédiaire et de le rendre éveillé (Schéma 142).

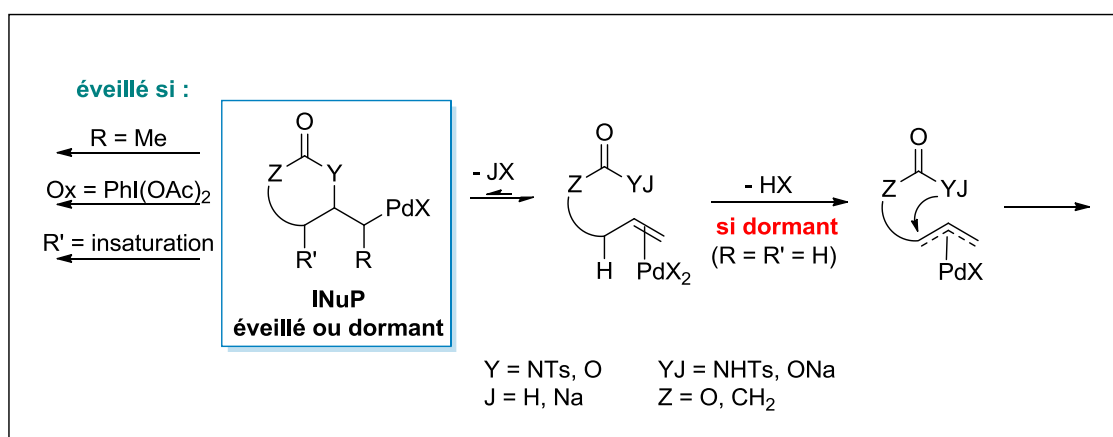


Schéma 142 : Scénarios mécanistiques ayant lieu lors d'amination et d'oxylation intramoléculaires de substrats insaturés catalysées au palladium(II).

Après cette étude, nous avons souhaité comprendre pourquoi une déshydropalladation proxicyclique n'était pas permise et comment nous pourrions la rendre possible.

C'est dans ce contexte qu'au cours du chapitre V, nous allons aborder les différentes expériences réalisées afin « d'éveiller l'espèce dormante » par déshydropalladation proxicyclique.

Chapitre V : Aminopalladation/ Déshydropalladation proxicyclique.

Introduction

Comme vu dans le chapitre III, les réactions de nucléopalladation oxydatives d'alcène ont émergé comme une stratégie intéressante pour la génération rapide de molécules plus complexes via la formation de liaisons C-hétéroatome (O, N, ...) ou C-C, avec généralement la création de centres stéréogènes en une seule étape. De plus, la possibilité de piéger *in situ* l'intermédiaire nucléopalladé de différentes façons telles que par une carboétherification, une arylation, ou une addition de type Kaneda (Schéma 143)^{39,165} ou Mizoroki-Heck,¹⁶⁶ ainsi que la tolérance des conditions utilisées avec de nombreux groupes fonctionnels a rendu ce type de procédé de difonctionnalisation oxydante d'alcène un outil puissant pour le chimiste de synthèse.

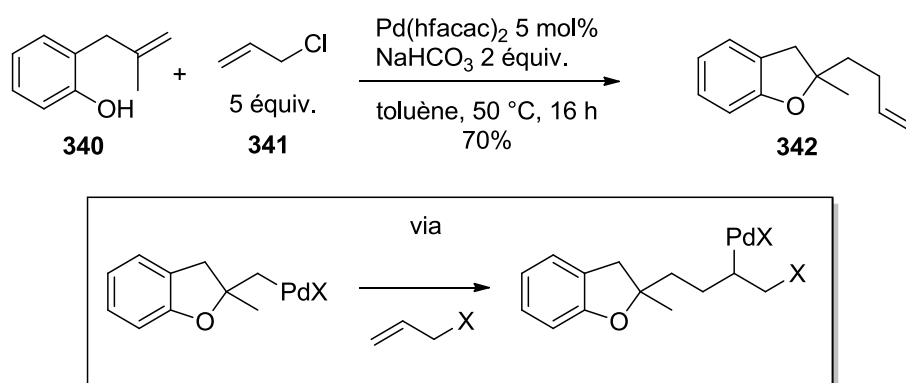


Schéma 143 : Exemple de piégeage d'un intermédiaire oxypalladé par addition de chlorure d'allyle.

Au vu de la littérature existante sur le piégeage d'un intermédiaire nucléopalladé et dans le but de confirmer la formation réversible de nos intermédiaires aminopalladés postulés lors de l'amination intramoléculaire de carboxamides insaturés et/ou de carbamates insaturés, nous avons d'abord envisagé de piéger ce type d'intermédiaire par couplage croisé. Nous avons alors débuté notre étude en utilisant le *N*-tosyl carboxamide **301a** qui, en condition acide A décrite au chapitre précédent, n'avait conduit qu'à de la dégradation. Tandis que des essais de piégeage par transmétallation (couplages de Suzuki-Miyaura¹⁶⁶ et Hiyama¹⁶⁷) n'ont conduit également qu'à de la dégradation, lors d'essais également infructueux de piégeage par carbopalladation (couplage de Mizoroki-Heck), que ce soit avec du styrène ou de l'acrylate de *tert*-butyl, nous avons pu isoler de façon inattendue la 5-méthylidenepyrrrolidin-2-one **401b**, produit issu d'une aminopalladation suivie d'une β -H élimination proxicyclique (Schéma 144).

¹⁶⁵ Hewitt, J. F. M.; Williams, L.; Aggarwal, P.; Smith, C. D.; France, D. J. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3538.

¹⁶⁶ <http://www.kva.se/en/pressroom/Press-releases-2010/The-Nobel-Prize-in-Chemistry-2010/>

¹⁶⁷ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.

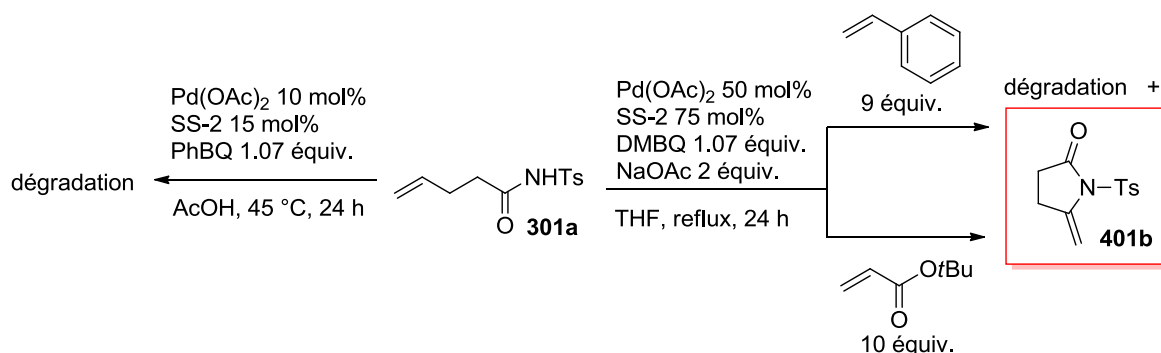


Schéma 144 : Essais de piégeage par carbopalladation ayant mené au produit de déshydropalladation proxicyclique **401b**.

Ce fut la première fois que nous pouvions observer que des conditions spécifiques pouvaient permettre de réaliser, et ce même en faible quantité, une déshydropalladation proxicyclique jusqu'alors jugée impossible.¹⁶⁸ Pour ces couplages de Mizoroki-Heck, où la présence d'une base est importante, et dans l'idée de ne pas modifier considérablement le milieu réactionnel et en particulier les ions présents, nous avons pris parti d'utiliser l'acétate de sodium comme base dans le THF. De plus, dans un souci de clarté des spectres RMN lors du suivi de réaction, la PhBQ jusqu'à maintenant utilisée a été substituée par la DMBQ.

Ce type de réactivité étant très peu connu¹⁶⁹ et synthétiquement intéressant, nous avons voulu mettre au point les conditions réactionnelles et surtout étendre le champ d'application de ce procédé.

I-Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons alors débuté l'optimisation des conditions réactionnelles à partir du *N*-tosylamide **301a**. Pour cela, les conditions utilisées lors des essais de piégeage par carbopalladation ont été gardées, à savoir l'utilisation d'acétate de sodium comme base, et de THF comme solvant, sans toutefois utiliser le ligand disulfoxyde. En effet, ce ligand développé par White posséderait une importance (surtout) dans l'étape d'activation C-H allylique. Sa présence dans notre séquence envisagée serait donc superflue.

¹⁶⁸ Dans les conditions A, nous avons pu visualiser un seul cas où la β -H élimination proxicyclique a lieu en faible quantité, et ce uniquement à partir du *N*-tosylamide **302a** et pour le cycle à six chaînons.

¹⁶⁹ Ce type de séquence a été observé à partir de *N*-tosylamines (voir : Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 164) et d'hydrazones (voir ref.144)

Dans un premier temps, nous avons fait varier l'oxydant terminal (Tableau 8).¹⁷⁰ Après 24 h de réaction avec la PhBQ, une conversion de 90% et un rendement de 10% de produit **401b** désiré ont pu être observés (entrée 1). La DMBQ a conduit à une même conversion et à l'obtention de la méthylidènepyrrolidinone **401b** et de la méthylidène-dihydropyrrolone **401b'**, issu de la déshydrogénation de **401b**,¹⁷¹ dans un rendement de 29% en ratio 79/21 (entrée 2). Nous avons ensuite testé le dioxygène comme oxydant. Une conversion totale a alors été observée, ainsi qu'un rendement global de 34%, le produit d'oxydation **401b'** étant toujours présent (entrée 3). L'utilisation de l'air comme oxydant n'a pas mené à une meilleure conversion ni à un meilleur rendement (entrée 4).

Tableau 8 : Influence de l'oxydant.

Reaction scheme: 301a (4-allyl-1-(4-toluenesulfonylphenyl)butan-1-one) reacts with Pd(OAc)₂ (10 mol%), NaOAc (1.5 equiv.), and an oxidant (1.07 equiv.) in THF at reflux for 24 h to produce 401b (2-methylidene-1-(4-toluenesulfonylphenyl)pyrrolidine) and 401b' (2-methylidene-3,4-dihydro-1-(4-toluenesulfonylphenyl)pyrrole).

Entrée	Oxydant	Conversion RMN	Rendement RMN (11b / 11b')
1	PhBQ	90%	10% (100/0)
2	DMBQ	90%	29% (79/21)
3	O ₂ (1 atm.)	100%	34% (76/24)
4	air	50%	16% (63/37)

Afin d'optimiser le rendement de la transformation, nous avons ensuite considéré l'ajout d'additifs chélatants. En effet, la formation de palladium noir ayant été observée au cours des précédents tests, nous avons alors envisagé que l'ajout de ligand tel qu'une phosphine pourrait permettre d'empêcher ce phénomène et peut être d'améliorer les rendements. Nous avons pour cela testé l'ajout de triphénylphosphine, cette dernière s'étant déjà montrée utile lors de réactions d'addition oxydative sur des alcènes palladocatalysées.^{100,104} L'ajout de cette phosphine a permis d'obtenir une nette amélioration du rendement (60%) ainsi que d'empêcher l'obtention du produit de suroxydation **401b'** (Schéma 145). Cependant, un changement de solvant ne s'est pas révélé plus

¹⁷⁰ Tout au long de ce chapitre, les conversions RMN et rendements RMN ont été mesurés par spectroscopie RMN en utilisant la butadiène sulfone comme étalon interne.

¹⁷¹ Réaction de type Saegusa : a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011. b) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2423.

efficace, puisque l'utilisation du DCM a conduit à un moins bon rendement que celui en présence de THF.

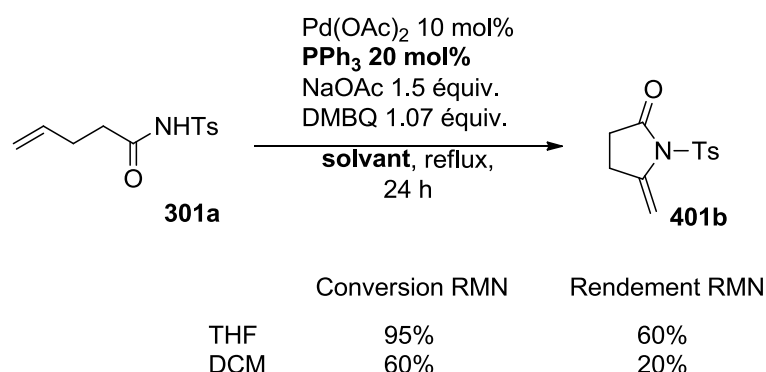
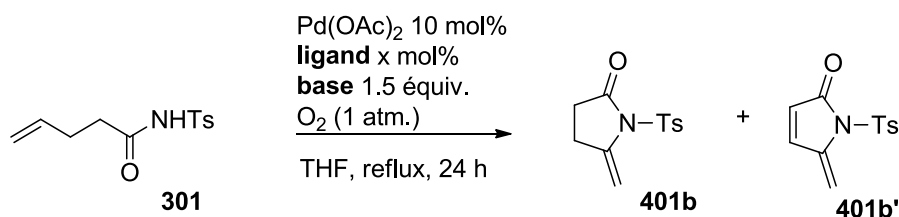


Schéma 145 : Ajout de triphénylphosphine dans différents solvants.

L'utilisation de la triphénylphosphine s'étant montrée bénéfique, d'autres phosphines ont ensuite été testées, et ce en variant leur stœchiométrie (Tableau 9). Dans le but de développer des conditions plus respectueuses de l'environnement, l'efficacité du dioxygène en tant qu'oxydant terminal a également été examinée avec les différentes phosphines testées. Ainsi, en conditions aérobies, l'utilisation de triphénylphosphine a permis l'obtention d'un rendement de 65%, meilleur que celui obtenu avec la DMBQ, mais a également entraîné l'obtention de produit de suroxydation **401b'** (entrée 1). La variation de la quantité de triphénylphosphine par rapport au palladium n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement ni d'empêcher la formation de **401b'** (entrées 2, 3 et 4). L'utilisation du BINAP, une diphosphine bidentée, et de la XPhos, une monophosphine aryle-dialkyle, ont entraîné des chutes de conversions et de rendements (entrées 5 et 6).

Le changement de phosphines ne permettant pas une amélioration des résultats, nous avons ensuite testé différentes bases. L'utilisation de carbonate de potassium et de triéthylamine n'ont toutefois pas permis d'obtenir de meilleurs conversions et rendements (entrées 7 et 8).

Tableau 9 : Influence de la phosphine et de la base.

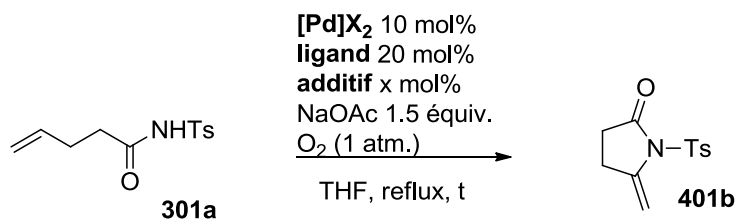


Entrée	Ligand x mol%	Base	Conversion RMN	Rendement RMN (401b/401b')
1	PPh_3 20 mol%	NaOAc	100%	65% (92/8)
2	PPh_3 30 mol%	"	100%	55% (91/9)
3	PPh_3 40 mol%	"	50%	55% (91/9)
4	PPh_3 15 mol%	"	100%	66% (91/9)
5	BINAP 10 mol%	"	82%	30% (100/0)
6	XPhos 20 mol%	"	50%	20% (100/0)
7	PPh_3 20 mol%	K_2CO_3	0%	0%
8	PPh_3 20 mol%	NEt_3	55%	20%

Nous avons alors changé la source de palladium (Tableau 10). L'utilisation du complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur a permis une conversion totale, ainsi que l'obtention unique de **401b** dans un rendement de 92% en seulement 1 h (entrées 1 et 3), alors que le PdI_2 n'a mené à aucune conversion (entrée 2). Ces résultats suggèrent l'importance du contre-ion Cl^- . Pour vérifier cela, un dernier essai a été réalisé, mettant en jeu du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de la triphénylphosphine et deux équivalents de Cl^- par rapport au palladium via l'ajout de LiCl . Les mêmes conversions et rendements que lors de l'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ont alors été obtenus (entrée 4).

Ces dernières conditions réactionnelles, à savoir $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur, O_2 comme oxydant et NaOAc comme base, à reflux du THF pendant une heure semblent donc être les meilleurs.

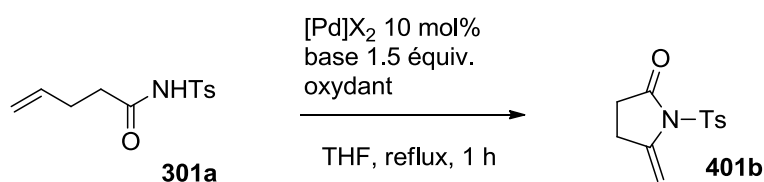
Tableau 10 : Influence de la source de palladium



Entr\u00e9e	[Pd]X ₂	Ligand x mol%	t	additif	Conversion RMN	Rendement RMN
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂		24 h		100%	92%
2	PdI ₂	PPh ₃ 20 mol%	"		0%	0%
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂		1 h		100%	92%
4	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ 20 mol%	"	LiCl 20 mol%	100%	92%

Enfin, des r\u00e9actions de contr\u00f4le en l'absence des diff\u00e9rents partenaires ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es (Tableau 11). L'absence d'oxydant a conduit \u00e0 une conversion de 28% et un rendement de 12% (entr\u00e9e 1). De la d\u00e9gradation a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. Ce r\u00e9sultat montre que, sans oxyg\u00e8ne, le palladium(II) n'est pas r\u00e9g\u00e9n\u00e9r\u00e9. L'absence de catalyseur n'a men\u00e9 \u00e0 aucune conversion, confirmant que la r\u00e9action est bien palladocatalys\u00e9e (entr\u00e9e 2). Enfin, les faibles conversions et rendements obtenus en absence d'ac\u00e9tate de sodium montre que sa pr\u00e9sence est cruciale (entr\u00e9e 3).

Tableau 11 : R\u00e9actions de contr\u00f4le.



Entr\u00e9e	[Pd]X ₂	base	oxydant	Conversion RMN	Rendement RMN
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NaOAc	-	28%	12%
2	-	NaOAc	O ₂ (1 atm.)	0%	0%
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	O ₂ (1 atm.)	28%	26%

II-Champ d'application de la séquence amino-palladation/déshydropalladation proxicyclique

Une fois les conditions réactionnelles optimisées en main, le champ d'application de cette séquence aminopalladation/déshydropalladation proxicyclique a été évalué. Différents amides comportant le même nombre de carbones entre l'atome d'azote et la double liaison et portant différents groupements fonctionnels sur l'azote et sur la chaîne carbonée, ainsi que les tosylcarbamates et tosylurées ont été testés. La substitution de la double liaison a également été évaluée. Enfin, les substrats homologues possédant un atome de carbone supplémentaire entre la double liaison et l'atome d'azote ont aussi été étudiés.

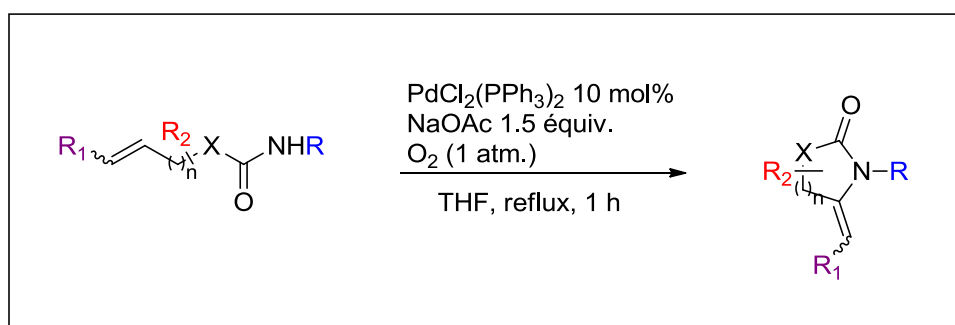


Schéma 146 : Champ d'application envisagé.

II-A- Groupements fonctionnels portés sur l'azote

II-A-1-Synthèse des substrats

Nous avons synthétisé plusieurs substrats portant différents groupements fonctionnels sur l'atome d'azote. La majorité de ces substrats a été obtenue par couplage entre l'acide penténoïque et l'amine tosylée, la benzylamine ou encore la benzamide correspondante, en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et du (1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide) (EDCI).¹⁷² Quinze substrats ont ainsi pu être obtenus avec de moyens à bons rendements (Schéma 147).

¹⁷² Nicolai, S.; Piemontesi, C.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4680.

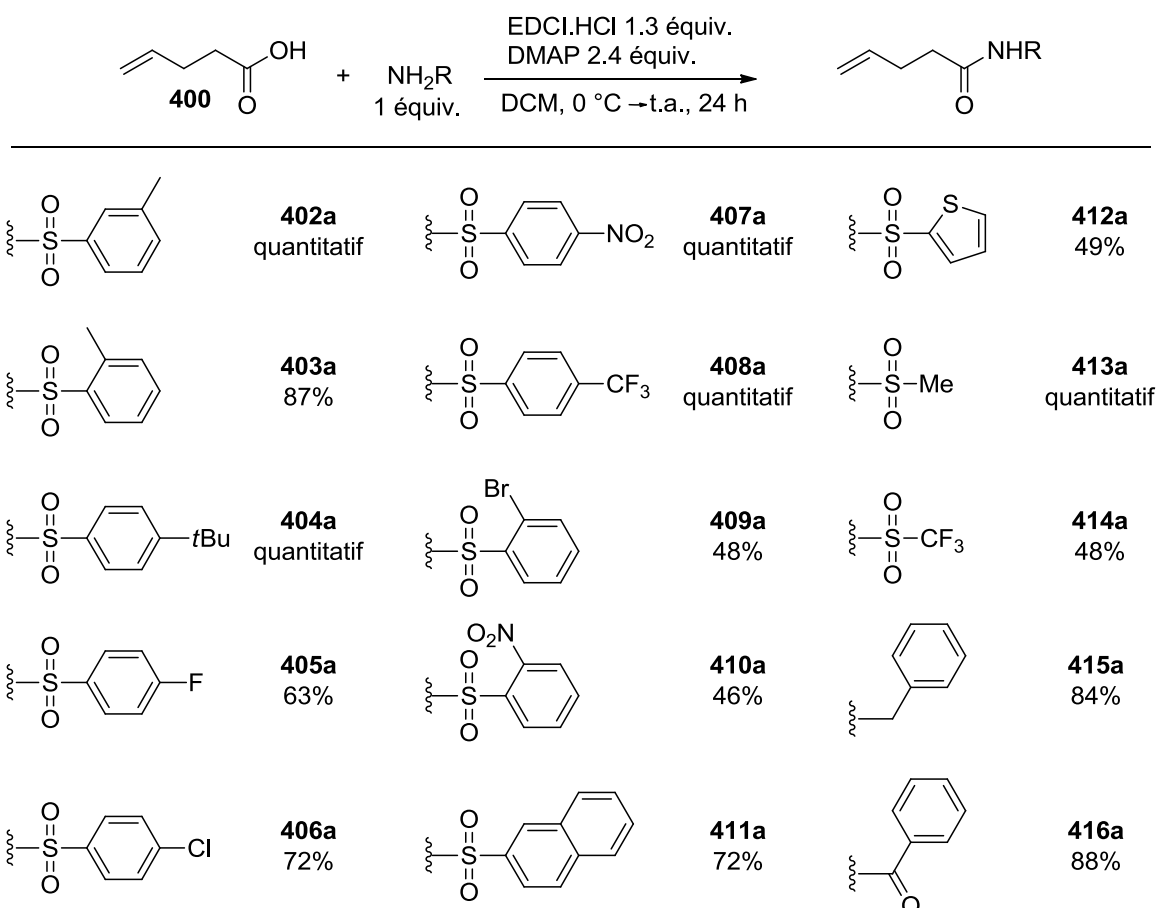


Schéma 147 : Synthèse de précurseurs de cyclisation différemment fonctionnalisés à l'atome d'azote par couplage.

De même que le substrat **301a**, l'amide **418a** a été obtenu par condensation entre l'acide penténoïque et l'isocyanate de *p*-nitrophényle **417** en présence de triéthylamine (Schéma 148).

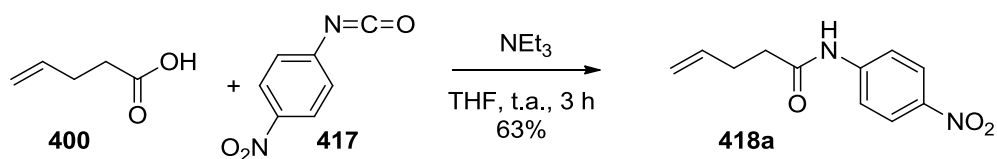


Schéma 148 : Synthèse de l'amide insaturé **418a**.

Enfin, l'addition des anions sodés de *tert*-butyl carbamate **419** ou lithiés de *tert*-butylsulfonamide **422** sur le penténoate d'éthyle a permis l'obtention des amides **421a** et **423a** dans de bons rendements (Schéma 149).¹⁷³

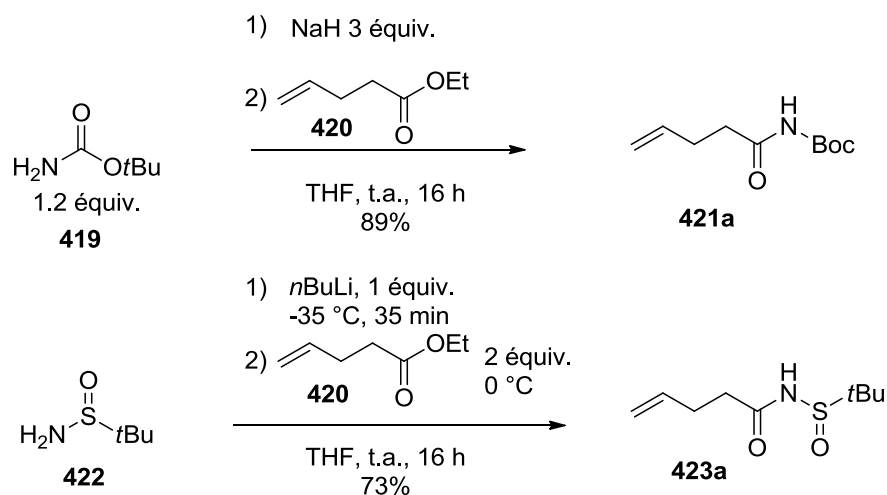


Schéma 149 : Synthèse des substrats **421a** et **423a**.

II-A-2-Résultats

- Sulfonyl amides.

L'influence de la fonctionnalisation du noyau aromatique du groupement sulfonyl a tout d'abord été étudiée (Schéma 150). Les sulfonyles aromatiques substitués par un groupement électrodonneur tel qu'un méthyle en position *para* et *ortho* sont bien tolérés et mènent à des rendements respectifs de 90% et 70% (**401b** et **403b**). Une substitution en position *méta* est cependant moins bien tolérée, le produit **402b** n'étant obtenu qu'avec un rendement de 58%. Une substitution en position *para* par un groupement *tert*-butyle, plus encombrant, est également bien tolérée et a conduit à l'obtention de **404b** avec un rendement de 84%.

¹⁷³ Místico, L.; Ay, E.; Huynh, V.; Bourderioux, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Oble, J.; Perez-Luna, A.; Poli, G.; Prestat, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 760, 124.

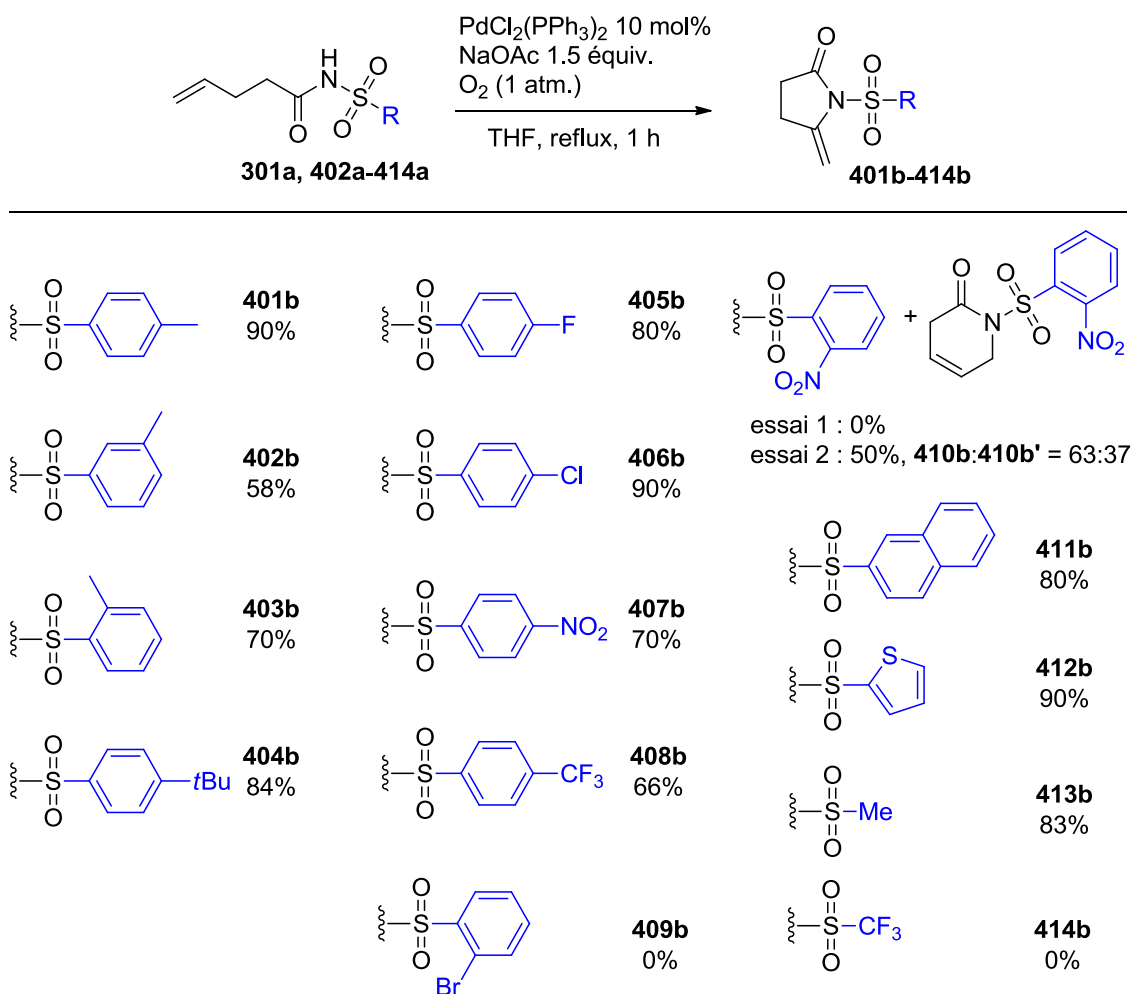


Schéma 150 : Influence de la substitution du groupement sulfonyl.

Les sulfonyles aromatiques substitués par des groupes électroattracteurs en position *para* de type halogène (F, Cl), nitro ou trifluorométhyle ont également conduit à des résultats satisfaisants, permettant l'obtention des pyrrolidinones **405b**, **406b**, **407b** et **408b** avec des rendements respectifs de 80%, 90%, 70% et 66%.

La structure méthylidène-pyrrolidinone a pu être confirmée grâce à l'obtention de la structure de diffraction aux rayons X obtenue pour **405b** (Figure 6).

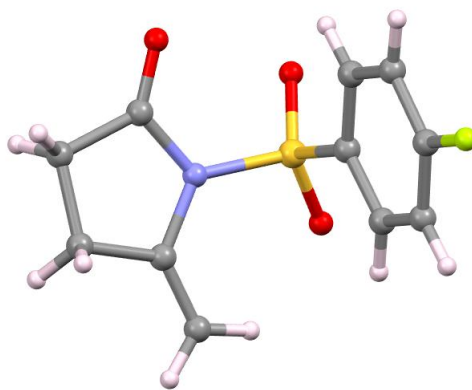


Figure 6 : Structure de diffraction aux rayons X de la méthylidenepyrrolidinone **405b**.

En revanche, une substitution en *ortho* par un groupement bromo n'a pas permis l'obtention du produit **409b** attendu. Une conversion et un rendement RMN de 10% ont été observés lors de l'utilisation du substrat **409a**, et ce même après 24h. Nous pouvons alors supposer que le palladium(0), généré après l'élimination réductrice du premier cycle permettant la formation de **409b**, vienne probablement subir une addition oxydante irréversible de la part de la liaison C-Br de **409a** et/ou **409b**, cette dernière étant plus rapide que la réoxydation du Pd(0) par le dioxygène. En effet, ce type de réactivité n'a pas été observé à partir du substrat **406a** comportant un substituant chloro en *para*, l'addition oxydante de la liaison C-Cl sur le Pd(0) étant connue pour n'être réalisable qu'en présence de ligands particuliers.

Par ailleurs, une substitution en position *ortho* par un groupement nitro ne s'est également pas montrée fructueuse, le substrat **410a** ayant tantôt mené à un mélange des produits **410b** et **410b'** en proportion 63 :37 et dans un rendement de 50%, tantôt à de la dégradation, la réaction n'étant pas reproductible. La formation du produit **410b'** provient d'une cyclisation *6-endo* (Schéma 151). Il est à noter que, curieusement, ce type de cyclisation n'a été observé, dans nos conditions réactionnelles, qu'à partir du substrat **410a**.

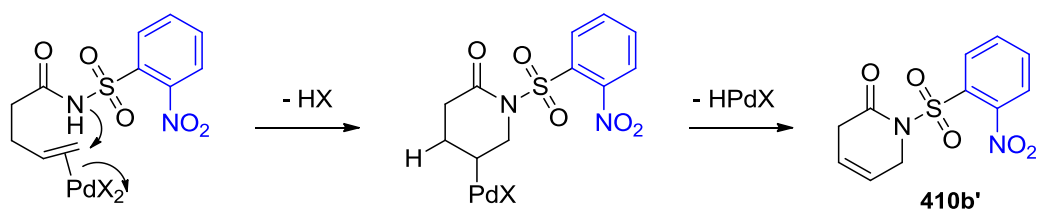


Schéma 151 : Cyclisation *6-endo-dig* responsable de la formation de **410b'**.

Enfin, des groupements naphthalène et thiophène sur le sulfonyle ont permis l'obtention des produits **411b** et **412b** avec des bons rendements respectifs de 72% et 90%.

L'influence de différents groupements sulfonyles non aryliques a ensuite été évaluée. Tandis qu'un groupement méthyle a permis l'obtention du produit attendu **413b** avec un bon rendement de 83%, un groupement trifluorométhyle n'a donné lieu à aucune conversion. Une hypothèse concernant cette absence de réactivité sera formulée ultérieurement.

- Amides

L'utilisation d'amides ne comportant pas de groupement sulfonyle ne s'est pas montrée concluante, et ce quelque soit le groupement porté par l'atome d'azote, et même dans des temps réactionnels plus longs (Schéma 152). Les substrats **415a**, **418a**, **421a** et **423a** comportant des groupements benzyle, nitrophényle, Boc et *tert*-butyle sulfinyle n'ont pas permis l'obtention des pyrrolidinones désirées. Aucune conversion n'a été observée pour les trois derniers. L'isomère **415a'**, issu de l'oxydation du substrat **415a**, a été obtenu à partir de ce dernier dans un rendement RMN de 25%. Seul le substrat **416a** comportant un groupement benzamide a permis l'obtention de la pyrrolidinone attendue **416b**, mais dans un très faible rendement RMN de 30%.

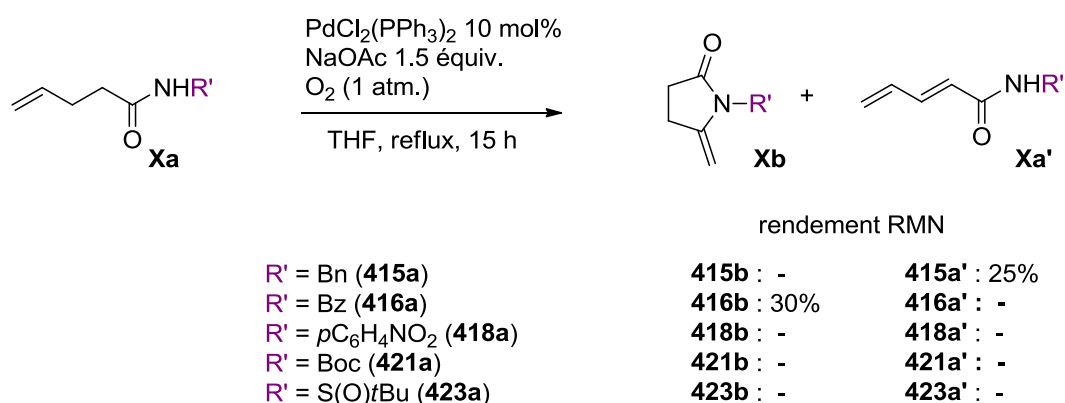


Schéma 152 : Réactivité des amides.

Au vu de l'ensemble de nos résultats, la fonctionnalisation de l'azote par un groupement sulfonyle semble cruciale pour la bonne réussite de la transformation. Le proton de l'amide doit être suffisamment acide pour pouvoir être déprotonné par la base. De même, une substitution par un groupement triflyle ne donne lieu à aucune conversion. Le proton de l'amide ne doit donc pas être trop acide.

Il semble donc y avoir une « fenêtre » d'acidité du proton de l'amide pour laquelle la réaction est optimale, le pKa de ce dernier devant être situé entre 4 et 5 environ (Figure 7). Ce proton doit pouvoir être déprotonné afin de rendre l'azote assez nucléophile pour pouvoir attaquer la double liaison.

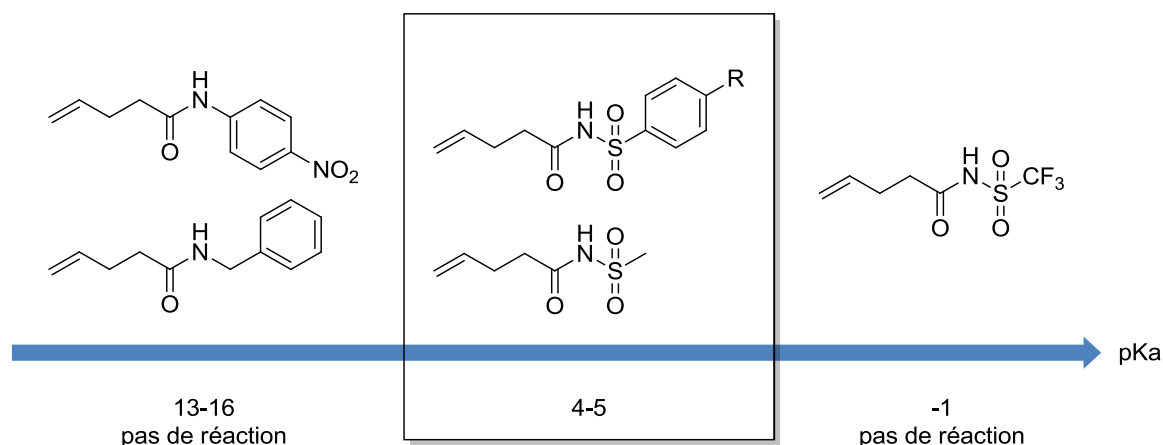


Figure 7 : Fenêtre d'acidité nécessaire.¹⁷⁴

II-B- Groupements fonctionnels portés sur la chaîne carbonée

Des substrats comportant des groupements alkyle, aryle et allyle sur un des deux carbones situés entre la double liaison et le carbonyle ont également été testés. Seuls les amides sulfonylés ont été examinés, ceux fonctionnalisés autrement n'ayant pas montré une réactivité intéressante. (Figure 8).

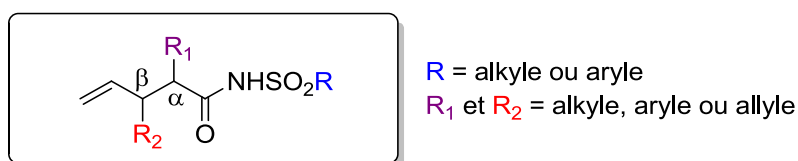


Figure 8 : Diversité des substrats substitués sur la chaîne carbonée.

II-B-1-Synthèse des substrats

- Synthèse des acides carboxyliques précurseurs.

¹⁷⁴ pKa estimé par Scifinder®

L'acide carboxylique **426** a été synthétisé afin d'introduire un groupement phényle en position α du sulfonyl amide. Pour cela, une déprotonation à l'éthanoate de sodium du phénylmalonate de diéthyle commercial **424** suivie d'une allylation au bromure d'allyle a permis l'obtention du phényl malonate allylé **425**. Ce dernier a été directement engagé dans une saponification suivie d'une décarboxylation, permettant l'obtention de l'acide **426** dans un rendement global de 74% (Schéma 153).

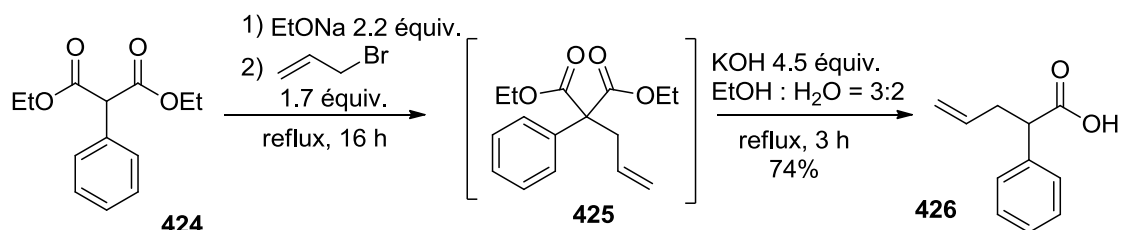


Schéma 153 : Synthèse de l'acide carboxylique **426**.

L'acide carboxylique **428** a été obtenu par saponification et décarboxylation du diallyl malonate de diéthyle commercial **427**, permettant une substitution par un deuxième groupement allyle en position α (Schéma 154).

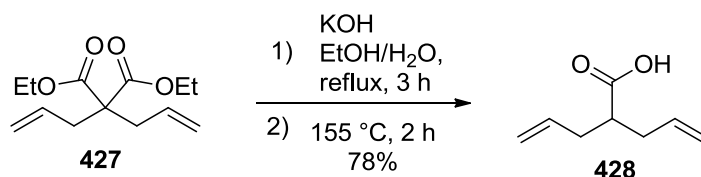


Schéma 154 : Synthèse de l'acide carboxylique **428**.

L'acide carboxylique **430**, porteur d'un groupement phényle en position β , a été synthétisé à partir de l'alcool cinnamique **429**, par un réarrangement de Johnson-Claisen suivi d'une saponification (Schéma 155).

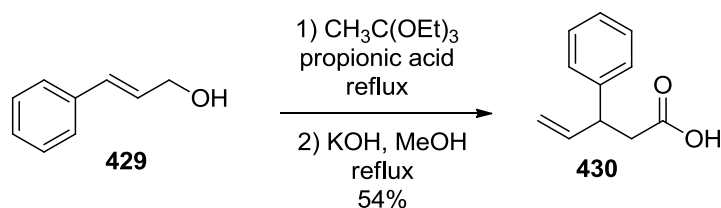
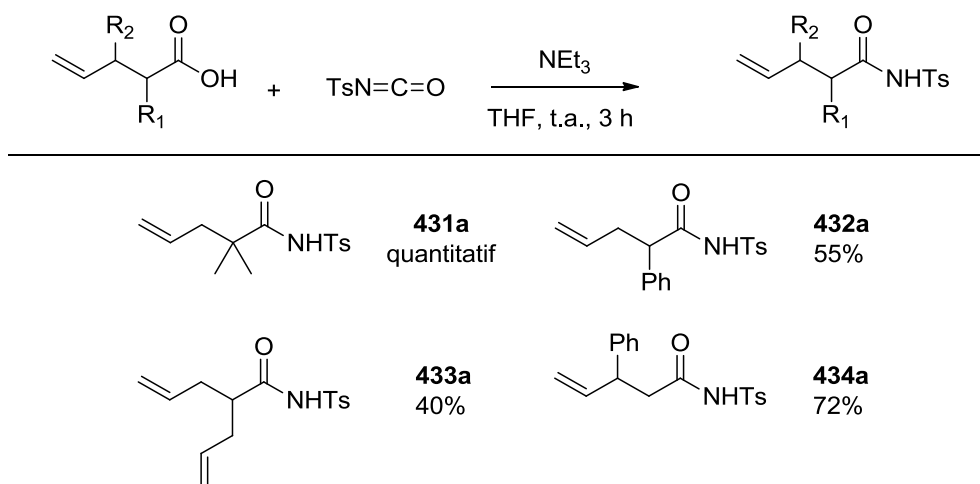


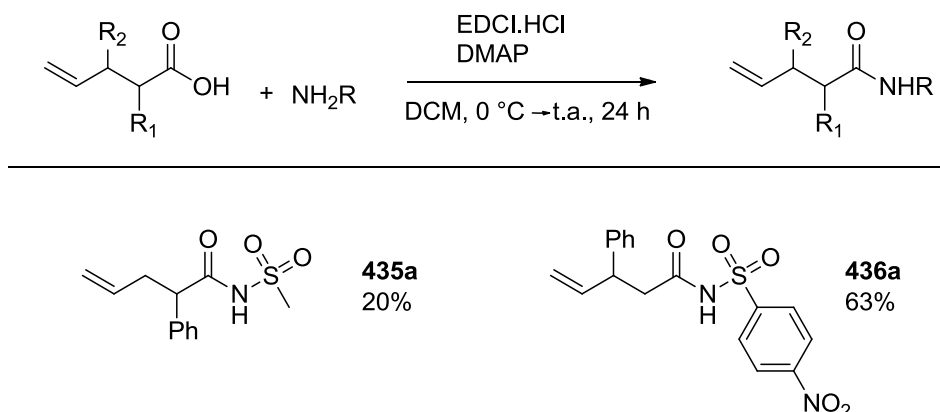
Schéma 155 : Synthèse de l'acide carboxylique **430**.

- Synthèse des sulfonyl amides.

Les *N*-tosyl carboxamides **431a**, **432a**, **433a** et **434a** ont ensuite été synthétisés à partir des acides correspondants par condensation décarboxylante avec l'isocyanate de tosyl (Schéma 156).



Les sulfonyl amides **435a** et **436a** ont eux été obtenus par couplage entre les sulfonyl amines et les acides carboxyliques correspondants (Schéma 157).

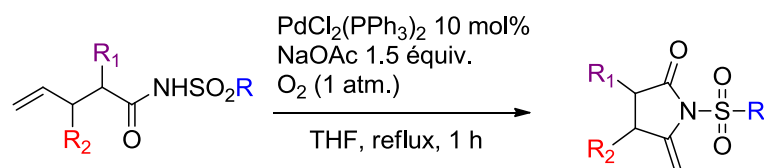


II-B-2-Résultats

Les substrats synthétisés ont ensuite été testés dans les conditions précédemment optimisées (Tableau 12). Une substitution en position α par des groupements diméthyle et allyle est parfaitement tolérée et permet l'obtention des *N*-tosyles-pyrrolidinones **431b** et **433b** dans des rendements respectifs de 88% et 78% (entrées 1 et 3). Une nette diminution des rendements est cependant observée à partir des substrats substitués par un groupement phényle. En effet, les *N*-

tosyl- et *N*-nosyl-pyrrolidinones **434b** et **436b**, dont le phényle se situe en position β, ont été isolées avec des rendements de 48% (entrées 5 et 6). Le même rendement a été obtenu pour la *N*-mésyl-pyrrolidinone **435b** substitué par le groupement phényle en position α (entrée 4). La *N*-tosyl-pyrrolidinone **432b**, également substituée en position α, a toutefois été isolée avec un rendement de 59% (entrée 2). En règle générale, de la dégradation du milieu réactionnel a également été observée lors de l'utilisation de substrats substitués par un phényle.

Tableau 12 : Réactivité des sulfonyl amides substitués sur la chaîne carbonée.



Entrée	Substrat	Produit	Entrée	Substrat	Produit
1	431a	 431b , 88%	4	435a	 435b , 48%
2	432a	 432b , 59%	5	434a	 434b , 48%
3	433a	 433b , 78%	6	436a	 436b , 48%

II-C- Carbamates et urées

La réactivité des *N*-tosyl carbamates et urées a ensuite été étudiée. Nous nous sommes tout d'abord focalisés sur la réactivité du *N*-tosyl carbamate **311a** (Tableau 13). Dans nos conditions réactionnelles et après 2 h de réaction, une conversion de 85% a été observée. Le produit obtenu n'est toutefois pas l'oxazolidinone **437b** attendue, mais la *N*-tosyl allyle amine **311b**, due à un

réarrangement [3,3] sigmatropique suivi d'une décarboxylation (Schéma 124),¹⁵⁸ dans un rendement isolé de 52% (entrée 1). Afin d'éviter ce réarrangement, la réaction a été réalisée à des températures plus basses : tandis qu'à température ambiante aucune conversion n'a été observée même après 16 h (entrée 2), une conversion de 66% et un rendement RMN de 20% de **437b** ont été obtenus après 16 h de réaction (entrée 3). Cependant, une augmentation du temps de réaction n'a permis une augmentation ni de la conversion, ni du rendement (entrée 4). La réactivité du *N*-tosyl carbamate **311a** ne se montrant pas efficace, nous n'avons pas continué notre étude avec ce type de substrat.

Tableau 13 : Réactivité du *N*-tosyl carbamate **311a**.

Entrée	T	t	Conversion RMN	Rendement RMN
1	Reflux	2 h	85%	437b : 0%, 311b : 52% (isolé)
2	t.a.	16 h	0%	437b : 0%, 311b : 0%
3	40 °C	"	66%	437b : 20%, 311b : 20%
4	"	72 h	66%	437b : 20%, 311b : 20%

Nous nous sommes ensuite intéressés à la *N*-tosyl urée **439a**. De même que les *N*-tosyl carbamates, cette dernière a été obtenue de façon quantitative par condensation entre l'allyle amine **438** et l'isocyanate de tosylo (Schéma 158).

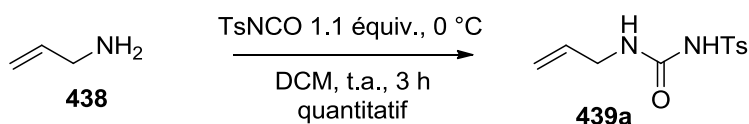
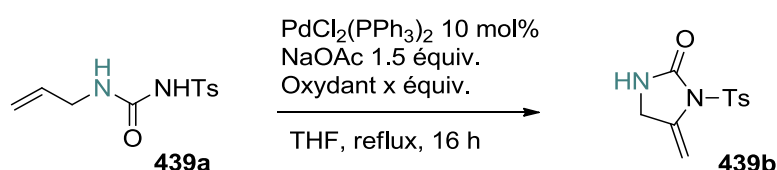


Schéma 158 : Synthèse de la *N*-tosyl urée **439a**.

Dans les conditions réactionnelles précédemment utilisées, une conversion et un rendement RMN de 20% ont été obtenus (Tableau 14, entrée 1). Nous avons alors utilisé des oxydants à base d'argent, ces derniers ayant fait leurs preuves lors de réactions catalysées au palladium(II) faisant

intervenir des urées (Schéma 71)⁹⁶. L'utilisation de triflate d'argent et d'acétate d'argent en quantité catalytique couplée à celle du dioxygène a permis une conversion totale et à des rendements respectifs de 20% et 15% (entrées 2 et 4). Une quantité sur-stœchiométrique de triflate d'argent n'a conduit qu'à de la dégradation du milieu réactionnel (entrée 3). En revanche, l'utilisation de 2 équivalents d'acétate d'argent a permis d'obtenir l'amino-oxazoline **439b** dans un rendement isolé de 55% (entrée 5).

Tableau 14 : Réactivité de la *N*-tosyl urée **439a**.



Entrée	Oxydant	Conversion RMN	Rendement RMN
1	O ₂ (1 atm.)	60%	20%
2	AgOTf 10mol% + O ₂ (1 atm.)	100%	20%
3	AgOTf 2 équiv.	100%	dégradation
4	AgOAc 10mol% + O ₂ (1 atm.)	100%	15%
5	AgOAc 2 équiv.	100%	55% (isolé)

II-D- Substitution de l'insaturation

Nous nous sommes ensuite penchés sur l'influence de la substitution de la double liaison. Il est important de noter que cette substitution ne peut comporter d'hydrogène puisque dans ce cas là, comme déjà vu au chapitre IV, une β -H élimination distocyclique serait concurrentielle (Schéma 130). Nous avons alors synthétisé quatre substrats (sulfonyl amides et sulfonyl carbamates) dont la double liaison, *Z* et *E*, est substituée par un groupement phényle.

II-D-1-Synthèse des substrats

Le *N*-tosyl amide (*Z*) **443a** a été synthétisé en quatre étapes (Schéma 159): une réaction de Sonogashira entre l'iodure de phényle et l'acide pentynoïque **440** a permis l'obtention de l'acide carboxylique **441**. Ce dernier a subi une condensation décarboxylante avec l'isocyanate de tosyloyle, permettant l'obtention du *N*-tosyl amide **442**. Une hydrogénation catalysée au catalyseur de Lindlar a permis d'obtenir le *N*-tosyl amide **443a** de configuration *Z*.

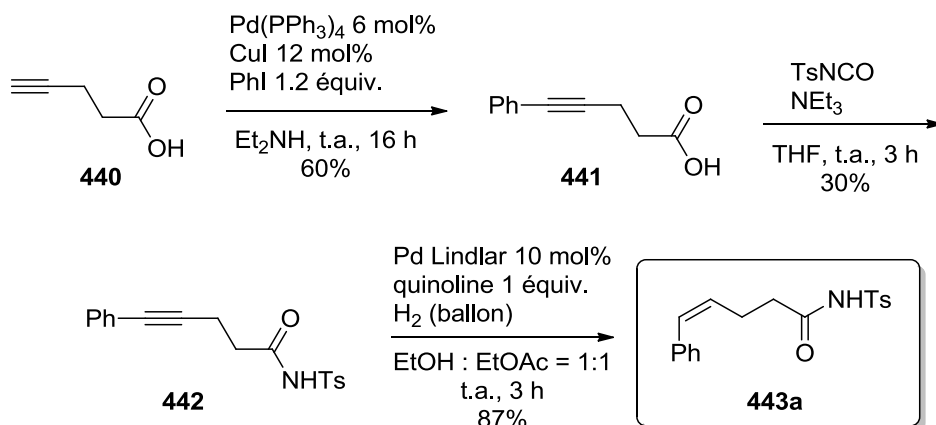


Schéma 159 : Synthèse du *N*-tosyl amide (*Z*) **443a**.

L'acide carboxylique **447** a été synthétisé afin de permettre d'obtenir des substrats possédant une insaturation de configuration (*E*). Pour cela, une déprotonation du malonate de diméthyle **444** par du NaH suivie d'une alkylation par le chlorure de cinnamyle **445** a permis l'obtention du malonate de diméthyle cinnamylé **446**. Une saponification de ce dernier suivie d'une décarboxylation a mené à l'acide carboxylique **447** (Schéma 160).

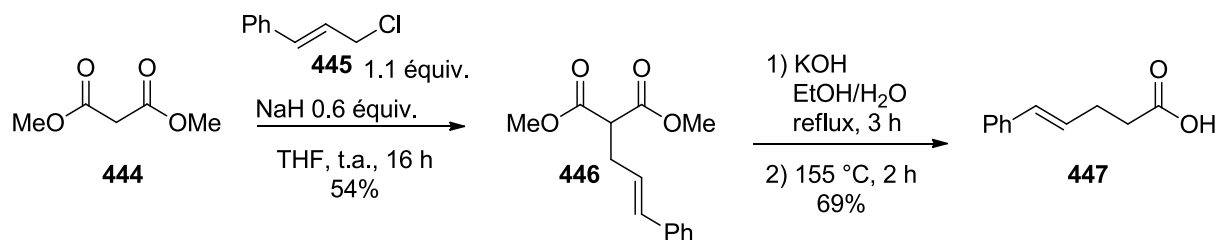


Schéma 160 : Synthèse de l'acide carboxylique **447**.

Les méthodes de synthèses usuelles ont ensuite été utilisées pour synthétiser les sulfonyl amides **448a** et **449a** (Schéma 161).

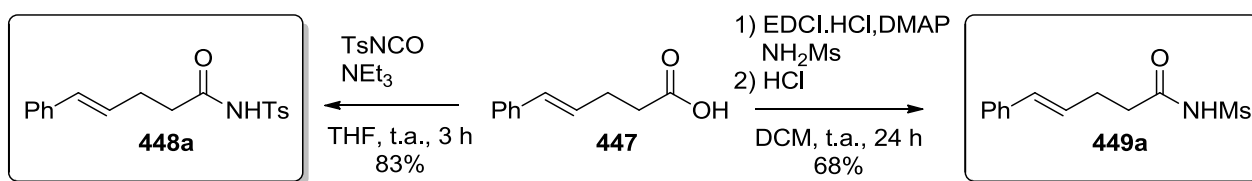


Schéma 161 : Synthèse des sulfonyle amides **448a** et **449a**.

Enfin le tosyl carbamate **451a**, dont la double liaison est de configuration (*E*), a été synthétisé par condensation entre l'alcool cinnamique **450** et l'isocyanate de tosylo (Schéma 162).

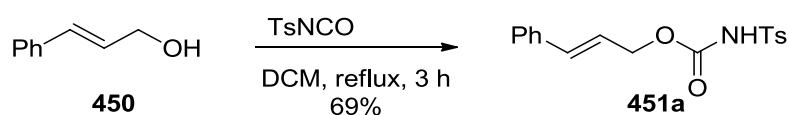


Schéma 162 : Synthèse du tosyl carbamate **451a**.

II-D-2-Résultats

Les substrats ont ensuite été testés en réaction, mais des temps plus longs ont été nécessaires. En effet, une très faible voire aucune conversion n'a pu être observée après une heure (Tableau 15). Les substrats portant une double liaison de configuration (*E*) n'ont donné lieu à aucune conversion, qu'il s'agisse des sulfonyle amides **448a** et **449a** comme du tosyl carbamate **451a**. En revanche, le tosyl amide **443a**, dont la double liaison est de configuration (*Z*), a donné lieu à une conversion de 20%. Le produit **443b** a pu être isolé dans un rendement de 12%. La configuration (*E*) de la double liaison formée a pu être démontrée par analyse NOESY du spectre RMN ^1H (Figure 9).

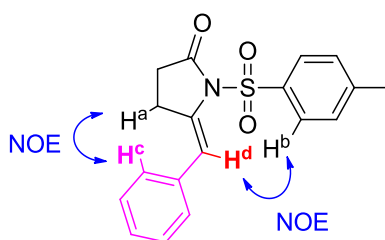
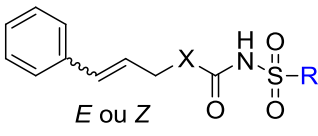
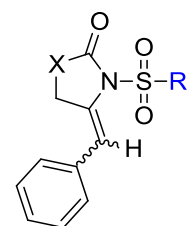
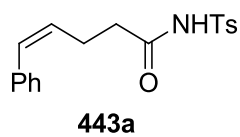
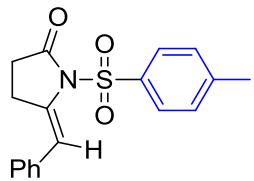
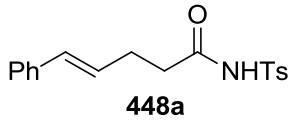
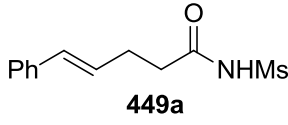
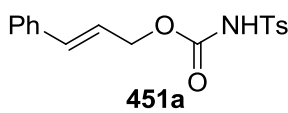


Figure 9 : Détermination de la configuration de la double liaison de **443b**.

Tableau 15 : Réactivité des substrats possédant une double liaison substituée par un phényle.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;">  <p><i>E</i> ou <i>Z</i></p> </div> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> <p>PdCl₂(PPh₃)₂ 10 mol% NaOAc 1.5 équiv. O₂ (1 atm.)</p> <hr/> <p>THF, reflux, 16 h X = CH₂, O</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>		
Entrée	Substrat	Produit
1	 <p>443a</p>	 <p>443b, 20% de conversion, 12% rendement isolé</p>
2	 <p>448a</p>	0%, pas de conversion
3	 <p>449a</p>	0%, pas de conversion
4	 <p>451a</p>	0%, pas de conversion

II-E- Substrats possédant un carbone supplémentaire entre l'atome d'azote et la double liaison

Après nous être focalisés sur les substrats possédant trois atomes entre la double liaison et l'azote et conduisant à la formation d'hétérocycles à cinq chaînons, nous nous sommes intéressés à ceux possédant un quatrième atome afin d'optimiser la formation d'hétérocycles azotés à six chaînons par séquence aminopalladation/déshydropalladation proxicyclique.

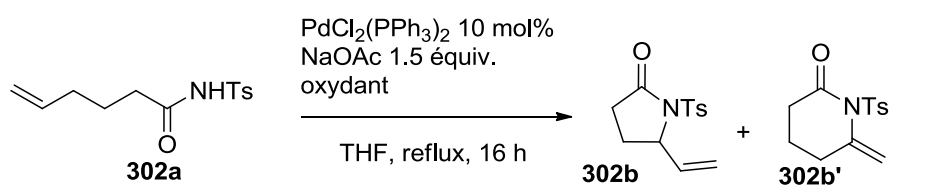
Dans le cas du carboxamide **302a**, ce type de piperidinone **302b'** avait précédemment été obtenu minoritairement en mélange avec le produit issu du mécanisme d'activation C-H **302b**. Ce nouveau cas de figure se présente donc plus ambitieux que le précédent. Nous avons toutefois

souhaité vérifier si nos conditions optimisées pouvaient permettre d'obtenir uniquement, ou du moins majoritairement, le composé **302b'**.

Ainsi, la réaction de **302a** en présence de 10 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de 1.5 équivalent de NaOAc à reflux du THF sous atmosphère d'oxygène a encore fournit le mélange **302b/302b'**, avec toutefois un ratio de 1/1 dans un rendement de 54% (Tableau 16, entrée 2). De plus, l'utilisation de la DMBQ en tant qu'oxydant terminal a permis une amélioration du rendement, mais surtout d'obtenir très majoritairement le produit **302b'** (entrée 3). Ceci montre bien que nos conditions sont idéales pour réaliser des β -H éliminations délicates.

Nous pouvons supposer que, grâce à son caractère π -acide, la DMBQ, en se coordonnant au palladium, favorise l'attaque nucléophile de l'azote sur la double liaison coordonnée elle aussi au métal. L'aminopalladation étant plus rapide que l'activation C-H allylique, la première voie devient alors majoritaire.

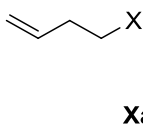
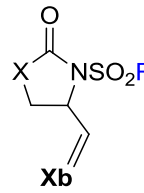
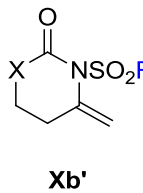
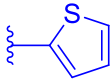
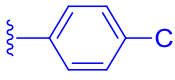
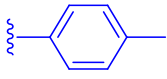
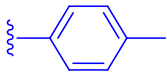
Tableau 16 : Réactivité de **302a** dans nos conditions.



entrée	Oxydant	Conversion	Ratio 302b : 302b'
1	conditions A	75%	71 : 29
2	O ₂ 1 atm.	54%	50 : 50
3	DMBQ 1.07 équiv.	80%	9 : 91

Nous avons ensuite testé d'autres carboxamides, carbamates et urées (Tableau 17). Les carboxamides dont le sulfonyl est substitué par un groupement phényle *para*-chloro **453a** ou thiophène **452a** ont conduit à de moyennes à bonnes conversions, et ont eux aussi permis l'obtention majoritaire des produits de déshydropalladation proxicyclique dans des ratios de 30:70 (entrées 1 et 2). Les carbamates et urées n'ont cependant pas mené à de bons résultats, le *N*-tosyl carbamate **312a** n'ayant conduit qu'à une faible conversion en faveur uniquement du produit d'activation C-H (entrée 3), et la *N*-tosyl urée **454a** n'ayant donné lieu à aucune conversion (entrée 4).

Tableau 17 : Champ d'application pour la formation d'hétérocycles à six chaînons.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;">  <p>Xa</p> </div> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> <p>PdCl₂(PPh₃)₂ 10 mol% NaOAc 1.5 équiv. 2,6-DMBQ 1.07 eq</p> <hr style="width: 100%;"/> <p>THF, reflux, 16 h X = CH₂, O, NH n = 1, 2</p> </div> <div style="display: flex; align-items: center;">  +  </div> </div>					
entrée	R	X	Xa	Conversion	Ratio Xb : Xb'
1		CH ₂	452a	34%	30 : 70
2		CH ₂	453a	84%	30 : 70
3		O	312a	20%	100 : 0
4		NH	454a	0%	-

Nous ne sommes pas allés plus loin dans cette étude concernant la favorisation de la formation du cycle à six chaînons. Il pourrait toutefois être judicieux de tester l'influence que les sels d'argent pourraient avoir ici, ces derniers ayant été bénéfiques lors des tests réalisés à partir de la *N*-tosyl urée **439a**.

III-Stéréochimie de l'aminopalladation

Comme vu lors du chapitre III, l'étape d'aminopalladation peut avoir lieu selon une addition syn ou anti, ceci étant très dépendant des conditions réactionnelles ainsi que des substrats. C'est dans ce contexte bibliographique que nous avons nous aussi voulu de déterminer la stéréochimie de l'étape d'aminopalladation dans nos conditions. Pour cela, l'utilisation du *N*-tosylamide (**Z**)-**D301a**

portant un deutérium sur une double liaison de stéréochimie *Z* a été envisagée.¹⁷⁵ L'étape de β -H élimination ayant pratiquement toujours lieu via un processus *syn*,¹⁷⁶ une *cis*-aminopalladation de notre substrat **(Z)-D301a** (précédée d'un échange de ligand entre l'azote déprotonné et un ligand X) mènerait à l'obtention du produit **(Z)-D401b** (Schéma 163, haut), tandis qu'une *trans*-aminopalladation conduirait au produit **(E)-D401b** (Schéma 163, bas). Ainsi, l'analyse du produit obtenu dans nos conditions optimisées nous donnera une évidence stéréochimique de l'étape d'aminopalladation.

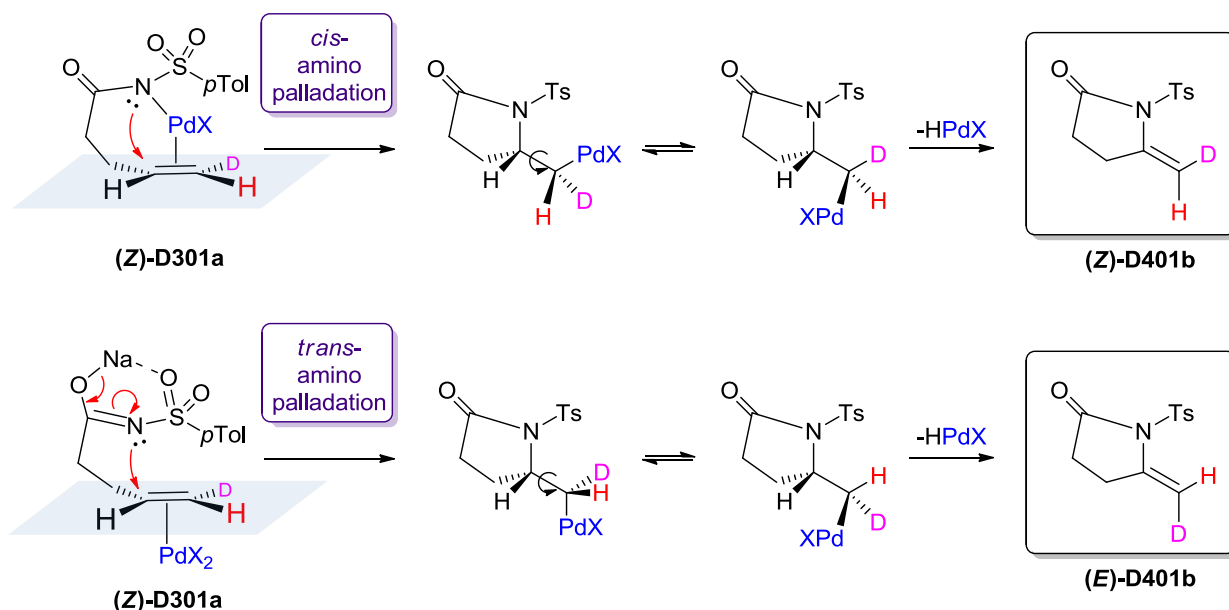


Schéma 163 : Stéréochimies des produits **D401b** attendues en fonction de la stéréochimie de l'aminopalladation.

III-A- Synthèse du substrat deutéré

- Analyse rétrosynthétique

La rétrosynthèse imaginée pour l'obtention du *N*-tosyl (Z)-5-deutero-pent-4-enamide **(Z)-D301a** est la suivante (Schéma 164): une tosyl-amidation de l'acide carboxylique **455** pourrait mener

¹⁷⁵ La stéréochimie *Z* de la double liaison a été considérée au vu des résultats obtenus précédemment avec des substrats possédant une double liaison substituée. En effet, dans nos conditions réactionnelles, seuls les substrats possédant une double liaison de stéréochimie *Z* ont permis l'obtention de résultats concluants.

¹⁷⁶ Pour quelques exceptions utilisant des conditions et/ou substrats particuliers, voir : a) Takacs, J. M.; Lawson, E. C.; Clement, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956. b) Maeda, K.; Farrington, E. J.; Galardon, E.; John, B. D.; Brown, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 104. c) Farina, V.; Hossain, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6997-7000. d) Lautens, M.; Fang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679. e) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301.

à l'amide désirée **(Z)-D301a**. L'acide carboxylique **455** pourrait provenir de l'ester **456** via une simple saponification. La stéréochimie Z de la double liaison portée par l'ester **456** serait alors obtenue grâce à une hydrogénation syn-stéréosélective de l'alcyne **457**. Ce dernier serait obtenu par deutération de l'ester **458**, lui-même synthétisé par une réaction d'estérification de l'acide pentynoïque **459** commercial.

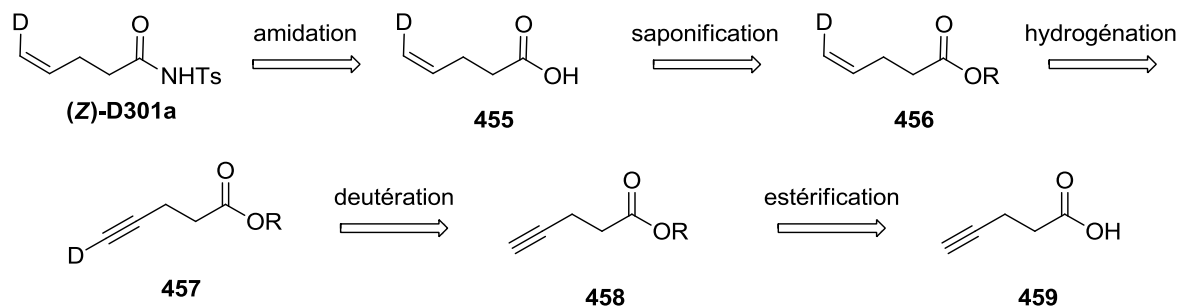


Schéma 164 : Rétrosynthèse imaginée pour l'obtention du *N*-tosylamide deutéré **(Z)-D301a**.

- Synthèse du *N*-tosylamide **(Z)-D301a**

Afin d'éviter des soucis de volatilité, nous avons choisi de synthétiser, à partir de l'acide carboxylique **459**, le 4-pentynoate de benzyle **458**, les esters de méthyle et d'éthyle correspondants ayant, d'un point de vue pratique, des points d'ébullition trop bas.¹⁷⁷ Une déprotonation en position acétylénique de l'ester **458** par du NaH suivie d'un traitement au D₂O a ensuite permis l'obtention du 4-pentynoate de benzyle deutéré **457** (Schéma 165). Ce dernier a ensuite été soumis à une hydrozirconation, permettant d'obtenir l'ester alcénique **456** de configuration (Z). Le *N*-tosyl amide deutéré **(Z)-D301a** a ensuite été obtenu par une saponification suivie d'un couplage peptidique.

¹⁷⁷ a) 4-pentynoate de méthyle : 143-144 °C à 760 mmHg voir : Collman, J. P.; Yang Y.; Decréau, R. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2855. b) 4-pentynoate d'éthyle : 159 °C à 760 mmHg voir : Chiou, W.-H.; Lin, Y.-H.; Chen, G.-T.; Gao, Y.-K.; Tseng, Y.-C.; Kao, C.-L.; Tsai, J.-C. *Chem. Commun.* 2011, 47, 3562. c) 4-pentynoate de benzyle : 111 °C à 2 mmHg voir : Valliant, J. F.; Schaffer, P.; Morel, P. *Can. Pat. Appl.* **2002**, 2348831.

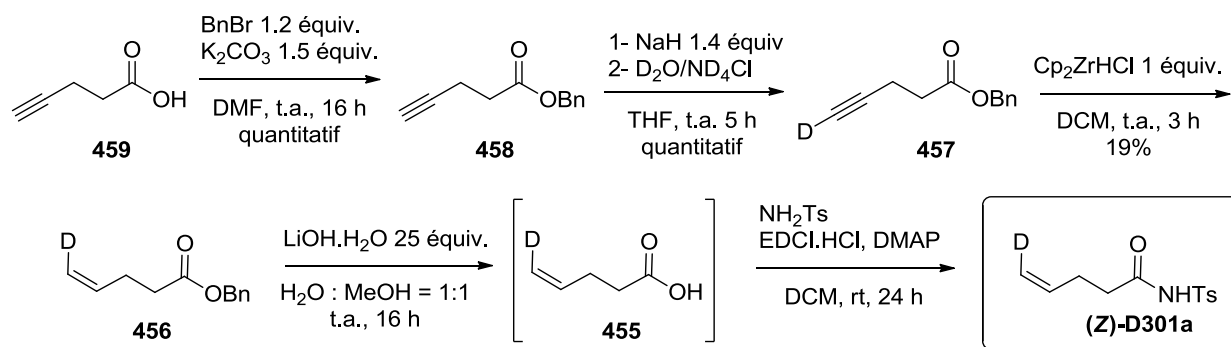


Schéma 165 : Synthèse du *N*-tosyl (*Z*)-5-deutero-pent-4-enamide (**(Z)-D301a**).

III-B- Réactivité du substrat deutéré

Le substrat (**(Z)-D301a**) a ensuite été mis en réaction dans nos conditions réactionnelles, permettant l'obtention du produit **D401b** dans un rendement de 62% (Schéma 166).

Une analyse RMN NOE nous a permis de différencier les signaux correspondants aux protons **H^c** et **H^d** du produit **401b** (Figure 10a,b,c). Nous avons ainsi pu déterminer que la double liaison du produit deutéré **D301b** est de configuration (*E*) (Figure 10d), signifiant donc que l'étape d'aminopalladation de notre séquence est de stéréochimie *trans*. Toutefois, des traces de produit (**(Z)-D401b**) sont également visibles sur le spectre ¹H RMN. Ce dernier pourrait découler d'une *cis*-aminopalladation suivie d'une déshydropalladation *syn*, ou bien, dans un cas extrême, d'une *trans*-aminopalladation suivie d'une déshydropalladation *anti*.

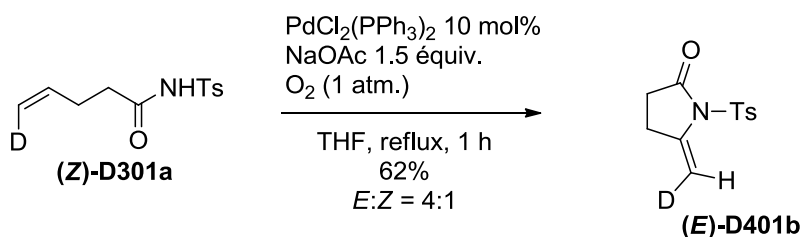


Schéma 166 : Réactivité de l'amide (**(Z)-D301a**).

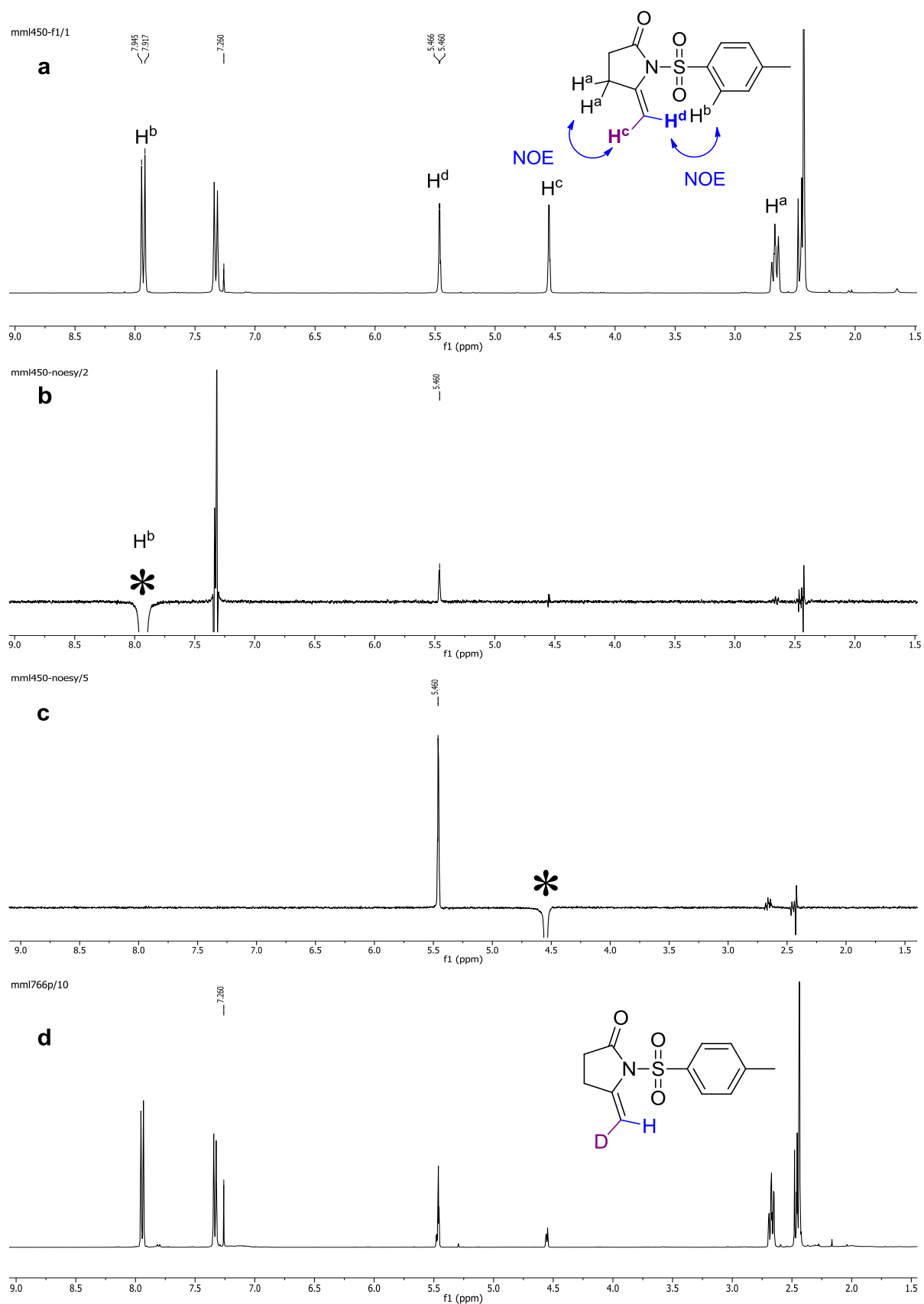


Figure 10 : a) Spectre RMN ^1H de **401b**. b) et c) Spectres RMN NOE de **401b**. (* Pics irradiés).
d) Spectre RMN ^1H de **D301b**.

III-C- Comparaison avec le produit (E)-443b

Comme nous l'avons vu précédemment, le substrat **443a**, dont la double liaison est substituée par un groupement phényle avec une stéréochimie *Z*, a mené, dans nos conditions réactionnelles, au produit **(E)-443b** (Figure 9). Suivant la même réflexion que celle concernant le substrat deutéré **(Z)-D301a**, la configuration (*E*) de la double liaison portée par le produit cyclisé **443b** nous permet d'affirmer que, dans ce cas aussi, l'aminopalladation a lieu avec une stéréochimie *trans* (Schéma 167).

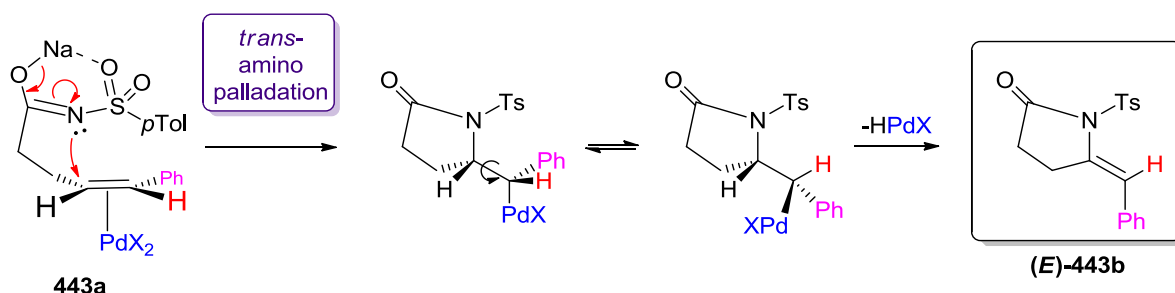


Schéma 167 : Stéréochimies des produits **443b** attendues en fonction de la stéréochimie de l'aminopalladation.

IV-Compréhension du mécanisme

IV-A- Tentative d'isolement et/ou de caractérisation de l'intermédiaire aminopalladé.

IV-A-1-Suivis RMN

Dans un premier temps, et dans le but de caractériser l'intermédiaire aminopalladé **457-Pd**, nous avons réalisé un suivi RMN ^1H de notre réaction à partir de **301a**. Nous avons pour cela réalisé notre réaction dans un tube RMN et dans le chloroforme deutéré et en utilisant la DMBQ comme oxydant (Schéma 168). Les spectres RMN ^1H ont été réalisés toutes les 8 minutes.

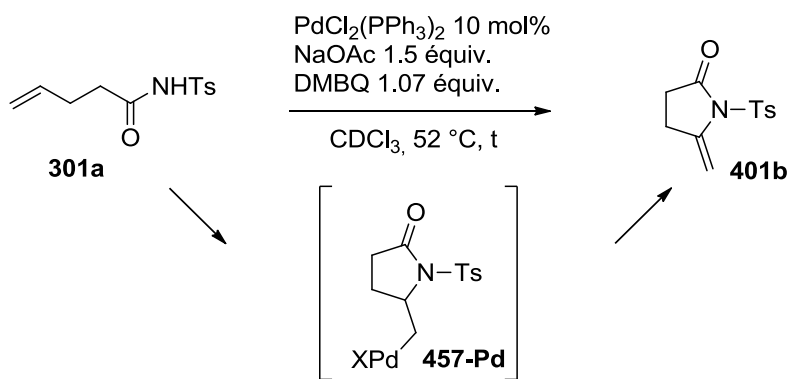


Schéma 168 : Expérience réalisée en tube RMN.

Malheureusement, seule la disparition du substrat **301a** et la formation du produit **401b** ont pu être observées (Figure 11). Ceci peut s'expliquer par le fait que **457-Pd** est un intermédiaire à haute énergie qui ne s'accumule pas, la vitesse de son élimination étant bien supérieure à celle de sa formation. Du coup, sa détection devient impossible.

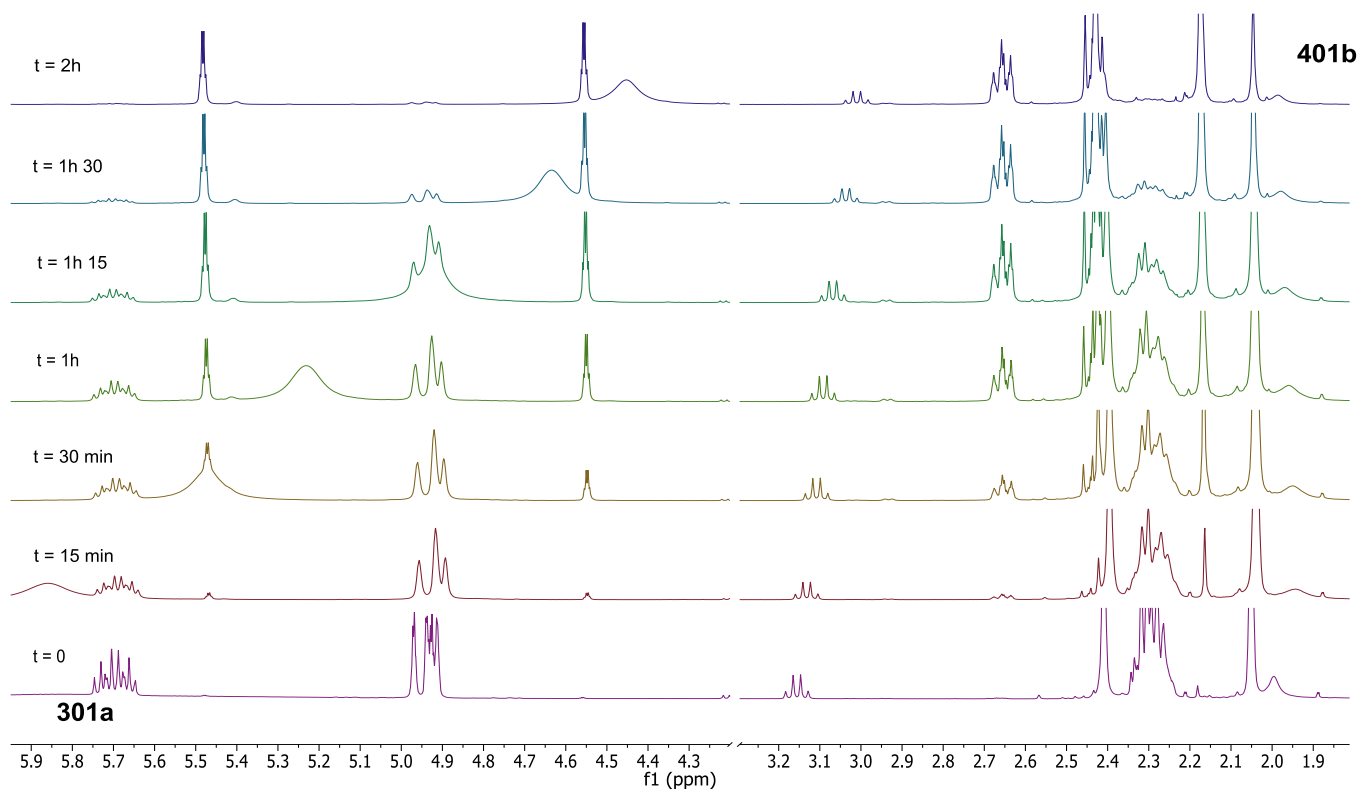


Figure 11 : Suivi RMN ^1H .

Dans un second temps, des essais de caractérisation par RMN ^1H utilisant cette fois-ci le catalyseur de palladium en quantité stœchiométriques et sans oxydant ne se sont malheureusement pas montrés plus efficaces.

IV-A-2-Pyridine

S'inspirant des travaux de Carretero¹⁷⁸ lors de la synthèse et caractérisation de complexes bimétalliques Pd(II)-pyridine **461-Pd** (Schéma 169a), nous avons envisagé d'utiliser le sulfonyl-3-méthyle-pyridine **462a** en supposant que la forte coordination entre l'atome d'azote du noyau pyridine et le palladium(II) permettrait de bloquer l'intermédiaire aminopalladé **462-Pd** formé et donc de le visualiser par les méthodes spectroscopiques usuelles ou même de l'isoler (Schéma 169b).

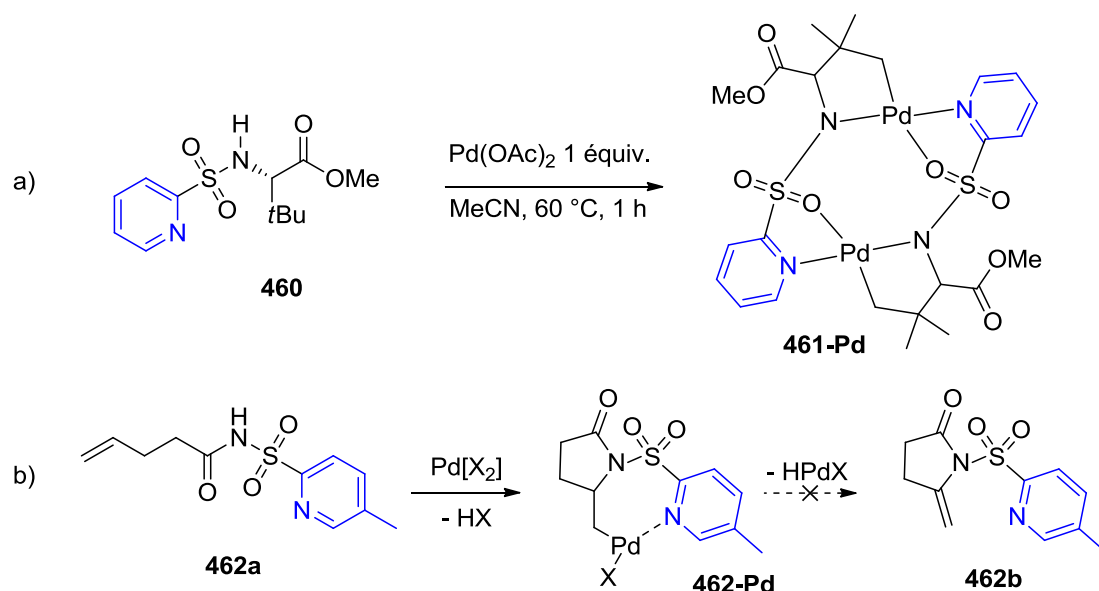


Schéma 169 : a) Synthèse de complexes bimétalliques Pd(II)-pyridine. b) Formation du complexe attendu.

Le sulfonyl-3-méthyle-pyridine **462a** a donc été synthétisé via un couplage usuel puis testé dans nos conditions et suivi par RMN ^1H . Après plusieurs de chauffage, ni la pyrrolidinone **462b** ni l'intermédiaire **462-Pd** n'ont été observés, mais de la dégradation ainsi que le substrat **462a** ont pu être visualisés par spectroscopie RMN ^1H . Lors d'essais réalisés en conditions stœchiométriques, nous avons toutefois pu observer un déplacement des signaux correspondants aux protons de la

¹⁷⁸ Rodriguez, N.; Romero-Revilla, J. A.; Fernandez-Ibanez, M. A.; Carretero, J. C. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 175.

double liaison et ainsi qu'aux protons aromatiques de la pyridine. Ces signaux correspondraient alors à la formation d'un intermédiaire **463-Pd**. (Schéma 170).

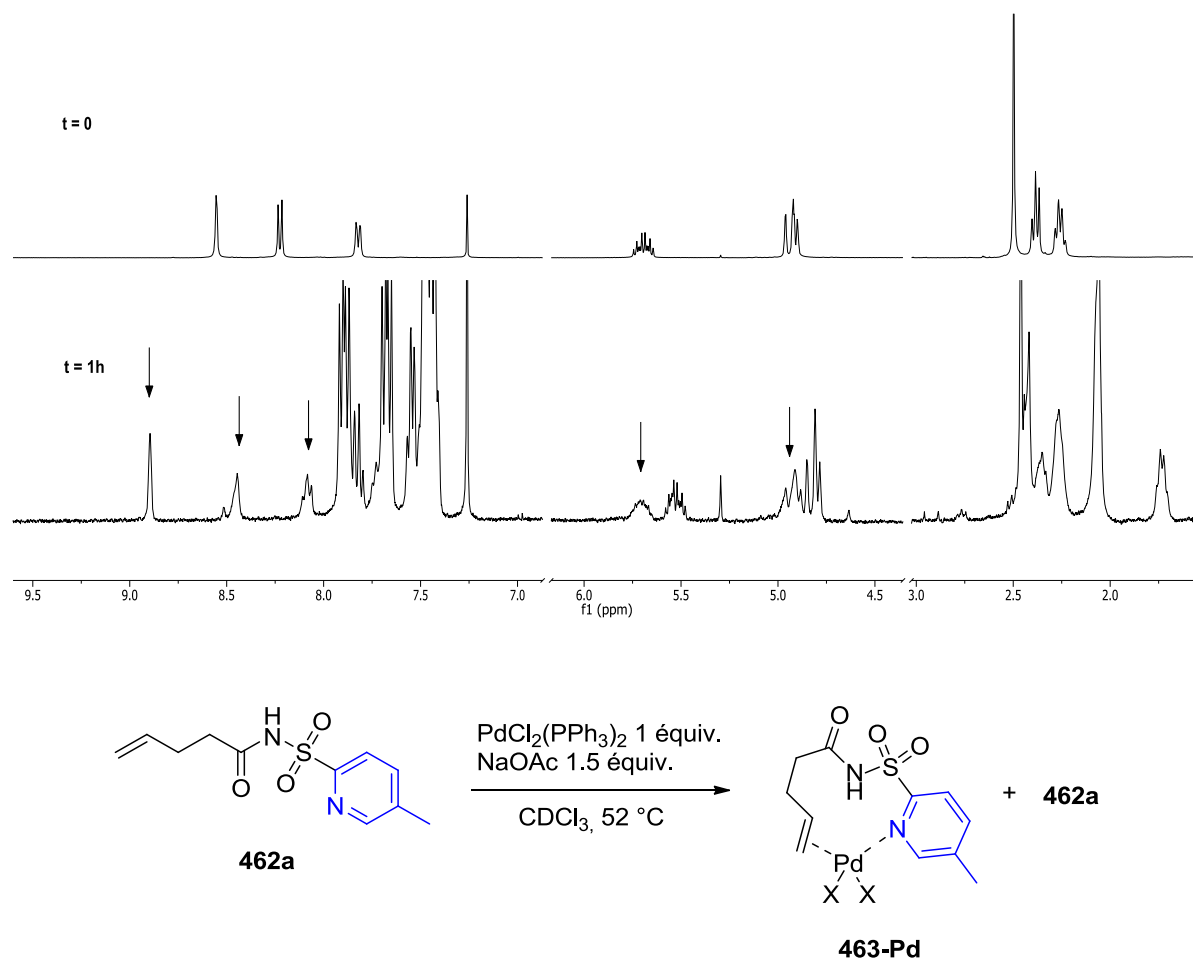


Schéma 170 : Suivi RMN ^1H (en haut) et réactivité du substrat **462a** en présence d'un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (en bas).

IV-B- Influence de la phosphine, des chlorures et du pH

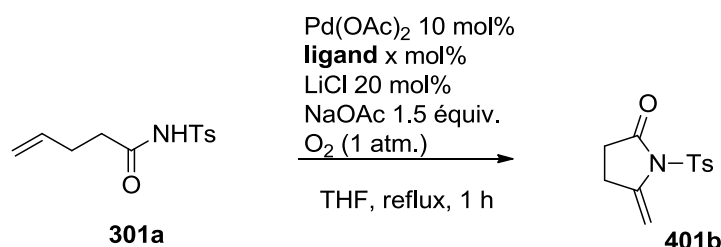
La triphénylphosphine, les ions chlorures et l'acétate de sodium s'étant montrés nécessaires à la réaction, nous avons testé plusieurs autres paramètres afin d'essayer de mieux comprendre le mécanisme de cette séquence aminopalladation/ β -H élimination proxicyclique.

IV-B-1-Influence de la phosphine

Dans un premier temps, nous avons testé plusieurs phosphines en présence de chlorures (Tableau 18). Le faible rendement obtenu en absence de phosphine montre que l'utilisation de cette dernière est cruciale (entrées 1 et 2). De même, les faibles conversions et rendements obtenus lors

de l'utilisation d'oxyde de triphénylphosphine suggèrent que, dans nos conditions, la triphénylphosphine n'est pas oxydée par le dioxygène (entrée 3). Des expériences RMN ^{31}P nous ont d'ailleurs permis de le confirmer. Les faibles conversions et/ou rendements obtenus une fois encore avec des biphosphines bidentées telles que le BINAP et la XANTPhos montrent qu'une monophosphine est nécessaire (entrées 4 et 5). Cela suggère que lors de l'utilisation de diphosphines, deux sites de coordination (cis) sur le métal sont occupés. La catalyse est alors bloquée, et ce très probablement au niveau de l'étape de β -H élimination. En revanche, un seul site de coordination sera occupé lors de l'utilisation d'une monophosphine relativement encombrante telle que la triphénylphosphine, l'occupation d'un deuxième site par un deuxième équivalent étant stériquement et entropiquement très défavorisée (Schéma 171c).

Tableau 18 : Effet du ligand.



Entrée	Ligand x mol%	Conversion RMN	Rendement RMN
1	-	70%	18%
2	PPh_3 20 mol%	100%	92%
3	O=PPh_3 20 mol%	48%	10%
4	BINAP 10 mol%	27%	10%
5	XANTPhos 10 mol%	100%	30%

Comme nous l'avons vu, dans nos conditions et avec nos substrats, l'étape d'aminopalladation de cette réaction se déroule avec une stéréochimie *trans*. Nous pouvons alors supposer que, en absence de phosphines, l'oxygène du groupement sulfonyl vienne chélater le Pd(II) , les sites de coordination de ce dernier n'étant alors pas tous occupés. Cette chélation empêcherait alors soit cette *trans* aminopalladation (Schéma 171a, haut), soit la β -H élimination suivante (Schéma 171, bas). La présence de phosphine permettrait donc de casser cette chélation et ainsi permettre une attaque anti (Schéma 171b).

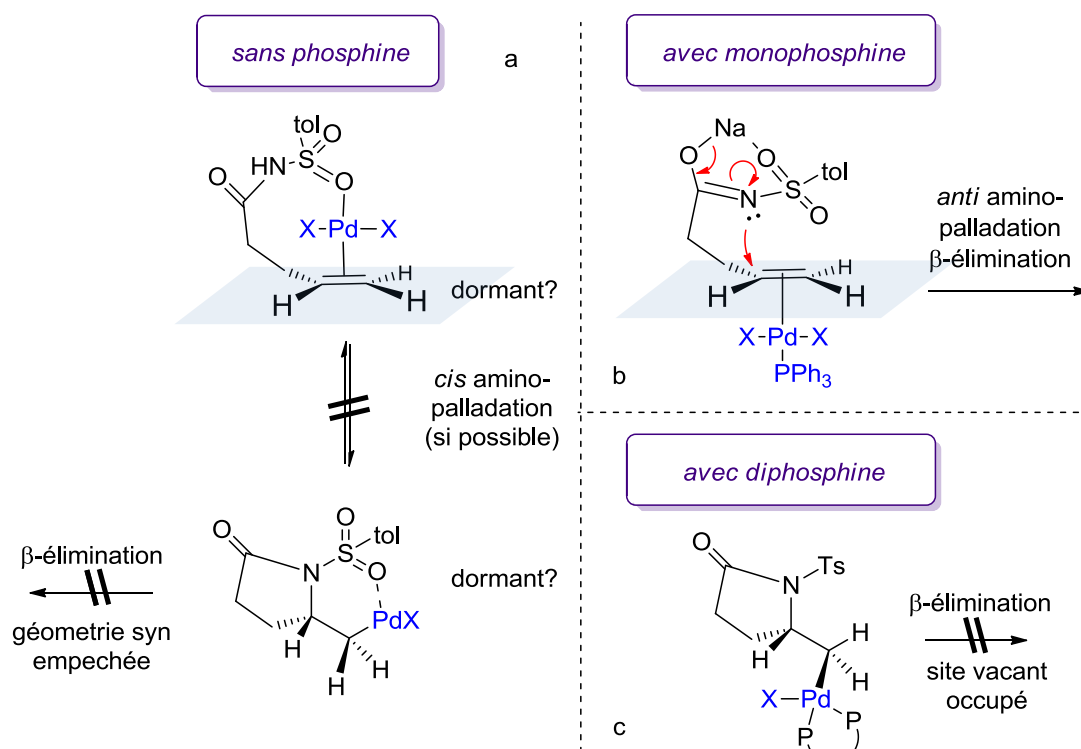


Schéma 171 : Effet du ligand.

IV-A-2-Influence des ions chlorures

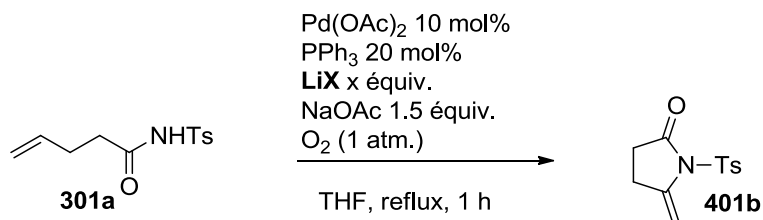
Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet des ions chlorures (Tableau 19). En présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de PPh_3 , d'acétate de sodium et de dioxygène et d'un important excès de chlorures, aucune conversion n'est observée et ce même après plusieurs heures (entrée 1). En effet, un fort excès d'ions chlorures entraîne la saturation de la sphère de coordination du palladium et de ce fait empêche la déshydropalladation. Ce type de réactivité a par exemple déjà été observé dans un cas similaire lors de l'utilisation cette fois-ci de bromures en grand excès.^{158a, 179}

Dans les mêmes conditions, et en utilisant cette fois-ci deux équivalents de chlorures par rapport au palladium, une conversion totale et un rendement de 92% sont obtenus (entrée 2), comme dans le cas de l'utilisation du complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. En revanche, l'utilisation, dans les mêmes proportions, de bromures, de iodures, ou bien même d'aucun halogénure entraîne une chute de conversion et surtout de rendement (entrées 3 à 5). Bien qu'aucune étude n'ait réellement été faite sur le rôle de l'halogénure lors de l'aminopalladation, nous pouvons émettre l'hypothèse que le chlore étant plus électro-négatif, et donc moins σ -donneur que le brome, l'iode ou l'acétate, il

¹⁷⁹ a) Wang, Z.; Zhang, Z.; Lu, X. *Organometallics*, **2000**, 19, 775. b) Wang, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2254. c) Lu, X. *Top. Catal.* **2005**, 35, 73.

appauvrit de façon maximale le palladium, favorisant ainsi l'étape d'aminopalladation.¹⁸⁰ Nous pouvons également supposer que plus le palladium est appauvri, plus la liaison carbone-palladium de l'intermédiaire aminopalladé est affaiblie, et plus l'étape de déshydropalladation est favorisée.

Tableau 19 : Effet de l'halogénure.



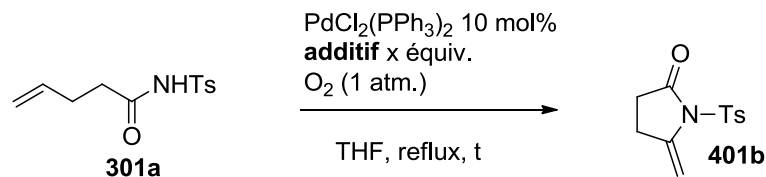
Entrée	LiX x équiv.	Conversion RMN	Rendement RMN
1	LiCl 500 mol%	0%	0%
2	LiCl 20 mol%	100%	92%
3	LiBr 20 mol%	80%	45%
4	LiI 20 mol%	60%	40%
5	-	40%	32%

IV-A-3-Influence du pH

Nous nous sommes enfin intéressés à l'influence du pH, réalisant la réaction en présence d'acétate de sodium ou d'acide acétique en quantité stœchiométrique ou en tant que solvant (Tableau 20). Au contraire des conditions basiques (entrée 1), l'ajout de 1.5 équivalent d'acide acétique n'a mené qu'à de très faibles conversion et rendement, même après plusieurs heures (entrée 2). Par ailleurs, aucune conversion n'a été observée lors de l'utilisation d'acide acétique comme solvant (entrée 3). L'utilisation de conditions basiques semble donc primordiale pour réaliser cette réaction.

¹⁸⁰ Fagnou, K.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 26.

Tableau 20 : Effet du pH.



Entrée	additif x equiv.	t	Conversion RMN	Rendement RMN
1	NaOAc 1.5 equiv.	1 h	100%	92%
2	AcOH 1.5 equiv.	5 h	10%	10%
3	AcOH 88 equiv.	5 h	0%	0%

En conditions acides, l'intermédiaire aminopalladé est vraisemblablement protonné (Schéma 172). L'effet inductif attracteur du NH^+ inhiberait alors la β -H élimination, l'hydrogène proxicyclique n'étant alors pas assez riche pour l'étape de déshydropalladation, ce qui n'est plus le cas en conditions basiques.

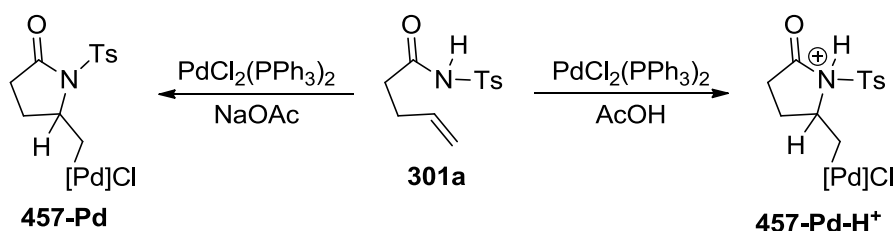
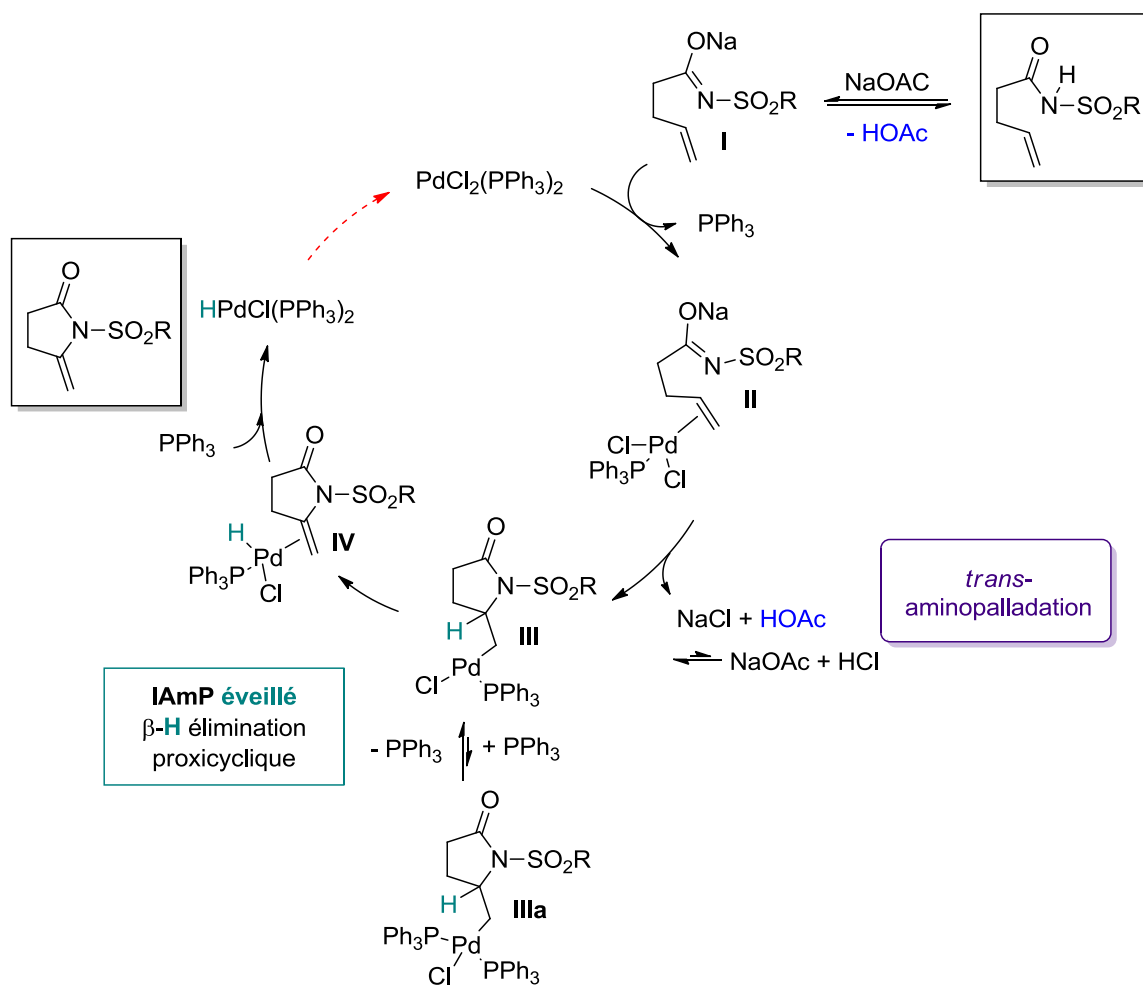


Schéma 172 : Intermédiaire Aminopalladé neutre (à gauche) et protonné (à droite).

IV-C- Mécanisme proposé

Nous pouvons alors proposer le mécanisme suivant (Schéma 173): La première étape consiste en l'échange de ligand entre l'alcène du substrat déprotonné par la base et une phosphine de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, menant au complexe **II**. Une aminopalladation trans 5-exo conduit à l'intermédiaire aminopalladé **III** porteur d'un atome d'hydrogène en position proxicyclique. La déshydropalladation proxicyclique peut alors avoir lieu, permettant la formation de l'intermédiaire **IV**. Un échange de ligand entre l'alcène et une triphénylphosphine va permettre de libérer le produit formé ainsi qu'un hydruire $\text{HPdCl}(\text{PPh}_3)_2$. Une étape d'élimination réductrice suivie d'une étape de réoxydation du palladium(0) permet de reformer le complexe de palladium(II) actif (*vide infra*).



Plusieurs voies peuvent être envisagées concernant la régénération de l'espèce active de palladium(II) (Schéma 174). Une voie **a** envisage une première étape d'élimination réductrice de l'hydru de palladium(II) $\text{H}[\text{Pd}]\text{Cl}$ assistée par l'acétate de sodium, entraînant de ce fait la formation d'une espèce de palladium(0). Le NaCl et l'acide acétique formés sont alors en équilibre avec l'acétate de sodium et l'acide chlorhydrique. Un complexe de palladium(II) η^2 -peroxo **V** peut ensuite être généré par le dioxygène présent, puis évoluer en intermédiaire **VI** par protonation réalisée par un équivalent de HCl . Une seconde protonation, réalisée cette fois-ci par un équivalent de HX , où X peut être un chlorure ou un acétate, permet la formation de l'espèce active de palladium(II) $[\text{Pd}]\text{ClX}$. Une voie **b** isohypsique envisage quant à elle l'obtention directe de l'intermédiaire **VI** à partir de l'hydru de palladium(II), sans étape d'élimination réductrice. Cependant, des études réalisées par Jutand concernant la réactivité de complexes de PdCl_2 nous laissent envisager une troisième voie **c**¹⁸¹ où, après élimination réductrice, une espèce anionique de palladium(0) **VII** est formée, le chlorure

¹⁸¹ Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2017.

restant en effet coordonné au palladium. A nouveau, un complexe de palladium(II) η^2 -peroxo **VIII** est ensuite généré par le dioxygène, suivi de la formation de l'intermédiaire **IX** qui, par protonation par un équivalent de HX, donne lieu à la régénération de l'espèce active de palladium(II) [Pd]ClX.

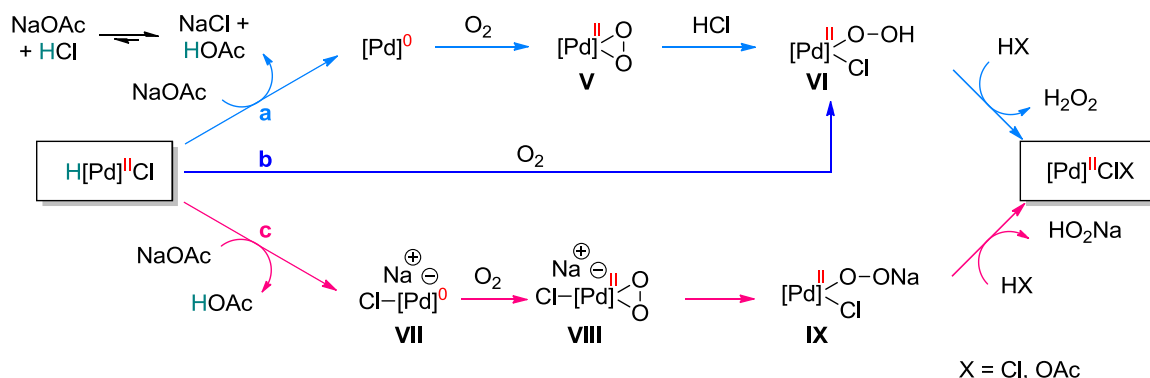


Schéma 174 : Voies possibles permettant la régénération du palladium(II).

Conclusion et perspectives

Au cours de ce dernier chapitre, nous avons développé une méthode permettant d'effectuer une aminopalladation suivie d'une déshydropalladation proxicyclique à partir de sulfonyl penténamides jusqu'alors jugée impossible, et ce en conditions aérobies. Cette méthode permet de confirmer la formation de l'intermédiaire aminopalladé. Le champ d'application de cette réaction nous a permis de constater que la nucléophilie de l'atome d'azote possède une importance capitale quant à la faisabilité de la réaction, les alkyl amides ne s'étant pas montrés de bons candidats pour ce type de réactivité. Par le biais de notre méthode, dix-huit méthylidène-pyrrolidinones ont ainsi pu être synthétisées, isolées et caractérisées. L'utilisation de sulfonyl hexénamides s'est avérée plus problématique, une activation C-H allylique permettant la formation de cycles à cinq chaînons étant alors en compétition. Nous avons toutefois réussi à obtenir de façon majoritaire la piperidinone issue de notre séquence désirée aminopalladation/déshydropalladation proxicyclique. Les substrats de types carbamates et urées ont quant à eux donné lieu à des résultats prometteurs qui mériteraient d'être plus approfondis.

Des études mécanistiques nous ont permis de constater que l'utilisation de contre-ions chlorures et d'une monophosphine monodentée est indispensable. Cette dernière n'est d'ailleurs pas oxydée par le dioxygène permettant la régénération du complexe de palladium(II) actif. En outre, nous avons pu prouver que l'étape d'amino-palladation a lieu dans notre cas via une approche anti.

Malheureusement, nos essais d'obtention et/ou de caractérisation de l'Intermédiaire Aminopalladé par RMN ou à l'aide de dérivés de pyridine ne se sont pas montrés satisfaisants.

Les sulfonyl pentènamides substitués en position α et β de la chaîne carbonée s'étant révélés être de bons candidats, il serait possible d'envisager une version énantiosélective de notre réaction, ou même bien d'effectuer des dédoublements cinétiques, ce grâce à l'utilisation d'une monophosphine monodentée chirale énantiopure (Schéma 175, gauche). Des tests préliminaires à partir du substrat classique **301a** ont alors été réalisés, faisant intervenir la (S)-MONOPHOS, un phosphoramidite chiral, en tant que ligand¹⁰¹ (Schéma 175, droite). Une conversion totale n'a pour le moment pas pu être obtenue.

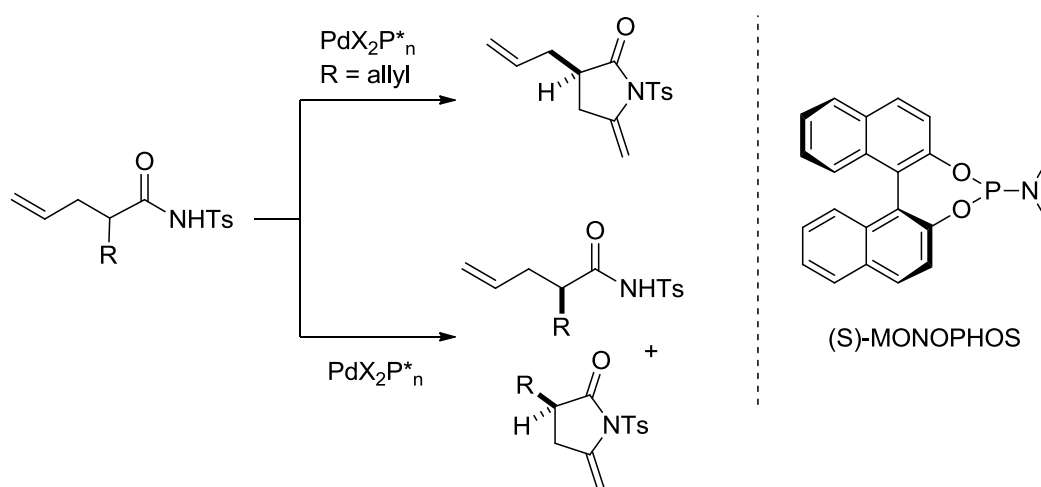


Schéma 175 : Utilisation de monophosphines chirales envisagée pour des versions énantiosélectives (à gauche). Structure de la (S)-MONOPHOS (à droite).

Enfin, dans le but de post-fonctionnaliser nos méthylidènepyrrolidinone, nous avons réalisé une séquence pseudo-domino séquentielle¹⁸² aminopalladation/déshydropalladation proxicyclique/couplage de Suzuki-Miyaura à partir du substrat **406a**, et ce en utilisant la même source de palladium (Schéma 176).

¹⁸² a) Pour une classification des réactions domino voir : Poli, G.; Giambastiani, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9456.
b) Pour un exemple récent de réaction pseudo-domino décrit par notre équipe voir : Lorion, M. M.; Gasperini, D.; Oble, J.; Poli, G. *Org. Lett.* **2013**, 12, 3050.

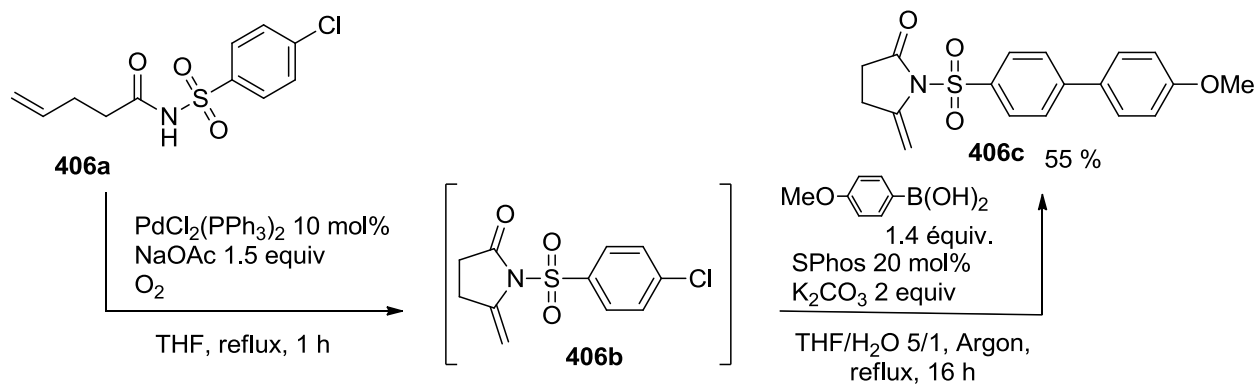


Schéma 176 : Séquence pseudo-domino utilisant la même source de palladium.

Par la suite, il pourrait être intéressant de développer cette méthodologie à d'autres types de couplages, et d'essayer également de fonctionnaliser in situ la double liaison créée lors de l'étape d'aminopalladation/déshydropalladation proxicyclique.

Conclusion générale

Ces travaux de thèse ont été consacrés aux réactions d'additions de nucléophiles sur des oléfines catalysées au palladium(II). Bien que largement rapportées dans la littérature, les mécanismes entrant en jeu lors de telles réactions ne sont pas évidents. Nucléopalladation et activation de liaisons C-H allyliques sont deux réactions distinctes nécessitant des conditions réactionnelles similaires et sont quelquefois difficilement différenciables. De par ces similitudes, ces deux réactions peuvent intervenir lors de l'addition de nucléophiles sur une double liaison (Schéma 177).

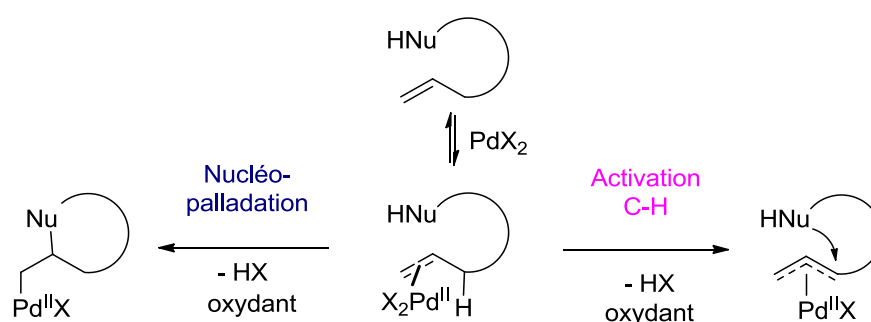


Schéma 177 : Nucléopalladation et activation C-H allylique.

Au cours de la première moitié de cette thèse, nous avons réalisé une étude permettant d'établir une règle définissant les facteurs responsables de la sélection d'une voie plutôt que de l'autre lors de cyclisations oxydantes de sulfonyl carbamates, de sulfonyl carboxamides et d'acides carboxyliques insaturés catalysées au palladium(II).

Cette étude a permis de révéler la formation rapide et réversible d'un intermédiaire nucléopalladé. Si celui-ci possède un hydrogène en position β -distocyclique, une déshydropalladation peut avoir lieu et l'intermédiaire nucléopalladé est considéré comme une espèce *éveillée*. En revanche, lorsque seul un hydrogène en position proxicyclique est disponible, la déshydropalladation est partiellement ou totalement interdite, l'intermédiaire nucléopalladé est alors considéré comme une espèce *dormante*. La formation de ce dernier étant réversible, l'activation de la liaison C-H aura alors lieu, permettant l'obtention d'hétérocycles vinyliques. D'autres méthodes permettront d'activer ce dernier et de le rendre *éveillé*, telle qu'une oxydation par le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, ou une étape de carbopalladation intramoléculaire (Schéma 178).

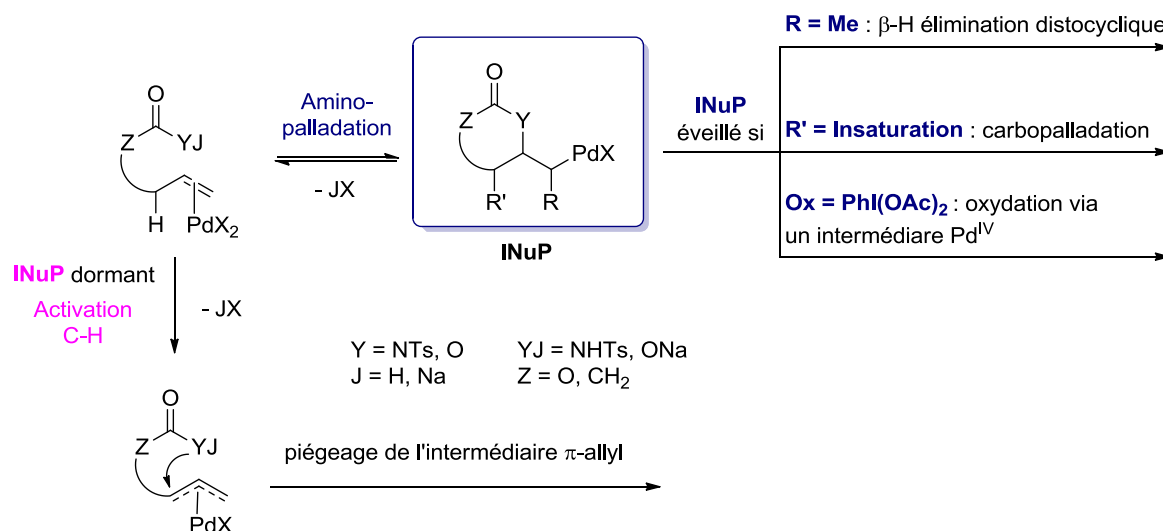


Schéma 178 : Intermédiaires nucléopalladés *dormants* et *éveillés*.

Nous sommes ensuite parvenus à développer une méthode permettant d'effectuer cette β-H élimination proxicyclique jusqu'alors jugée impossible lors d'une séquence aminopalladation/déshydropalladation à partir de sulfonyl pentenamides. Cette réaction nécessite des conditions aérobies bien définies, à savoir la présence de contre-ions chlorures et l'utilisation d'une monophosphine monodentée. Par le biais d'une étude mécanistique, nous avons pu démontrer que l'étape d'aminopalladation de cette séquence procède via une stéréochimie *trans*. Nos conditions réactionnelles nous ont permis de synthétiser dix-huit nouvelles méthylidène-pyrrolidinones fonctionnalisées (Schéma 179).

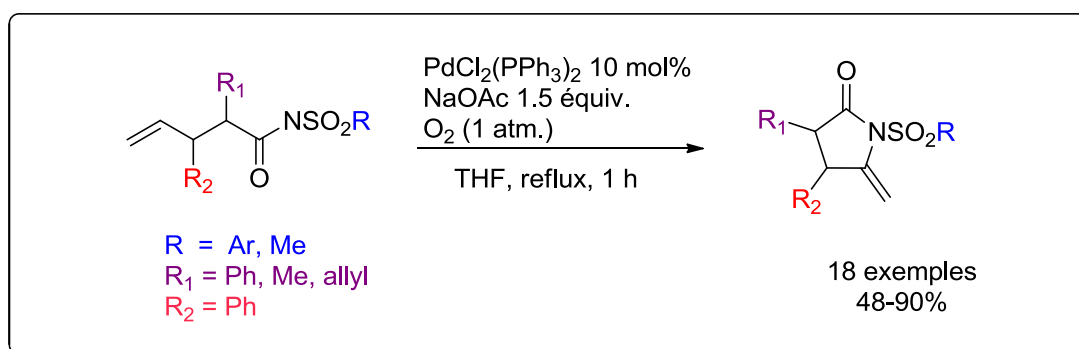


Schéma 179 : Synthèse de méthylidène-pyrrolidinones catalysée au palladium(II).

Ces travaux de thèse ont donné lieu à quatre publications scientifiques dont une revue:

- **Dichotomous Reaction Pathways for the Oxidative Palladium(II)-Catalyzed Intramolecular Acyloxylation of Alkenes.** Louafi, F.; Lorion, M. M.; Oble, J.; Poli, G. *Synlett*. **2015**, 26, 2237.
- **Digging into the mechanisms of oxidative Pd(II)-catalyzed aminations** Lorion, M. M.; Nahra, F.; Ly, V. L.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Liron, F.; Oble, J.; Poli, G. *Chimica Oggi - Chemistry Today*, **2014**, 32, 30-34.
- **Direct Allylic Functionalization Through Pd-Catalyzed C-H Activation.** Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 27, 5863-5883.
- **Dormant vs Evolving Aminopalladated Intermediates: Toward a Unified Mechanistic Scenario in Pd(II)-Catalyzed Aminations.** Rajabi, J.; Lorion, M.M.; Ly, V. L.; Liron, F.; Oble, J.; Prestat, G.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1539-1546.

Experimental section

I-General remarks

Unless special mention, all reactions were carried out under an argon atmosphere. Glassware was flame-dried under an argon gas flow prior to use. Reactions were run in flasks or sealed tubes and with magnetic stirring. Reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received. DCM, THF and DMF were dried on a Mbraun purification system MB SPS-800. Where necessary, other organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under argon.

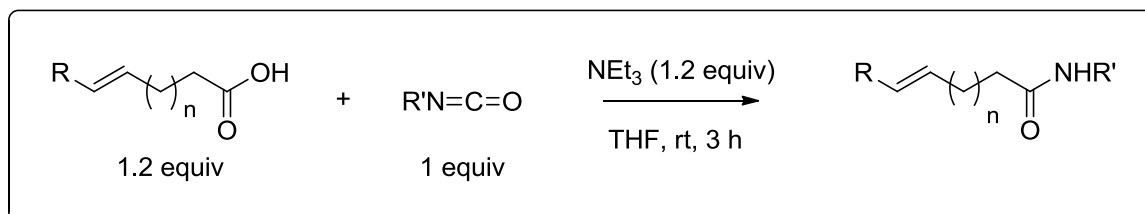
NMR spectra (^1H , ^{13}C , ^{19}F) were recorded on a Bruker AM 300 MHz, a Bruker AVANCE 400 MHz or a Bruker AVANCE 600 MHz spectrometer (BBFO probe). NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl_3) and deuterodimethylsulfoxide (DMSO-d^6). Chemical shifts are given in parts per million (ppm) using the CDCl_3 residual chloroform signal as reference ($\delta^1\text{H} = 7.26$ ppm, $\delta^{13}\text{C} = 77.16$ ppm) and the DMSO-d^6 residual chloroform signal as reference ($\delta^1\text{H} = 2.50$ ppm, $\delta^{13}\text{C} = 39.52$ ppm). The terms m, s, d, t and q represent multiplet, singlet, doublet, triplet and quadruplet, respectively. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The ^1H and ^{13}C NMR spectra were completely assigned by using a combination of ^{13}C DEPT and 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC and NOESY). IR spectra were recorded with a Tensor 27 (ATR diamond) Bruker spectrometer. IR was reported as characteristic bands (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at the Institut Parisien de Chimie Moléculaire (FR 2769) (electrospray source). Melting points were measured in capillary tubes on Stuart Scientific SMP3 apparatus and are uncorrected. TLC were performed on Merck 60 F254 silica gel and revealed with either a ultra-violet lamp ($\lambda = 254$ nm) or a specific color reagent (potassium permanganate, *p*-anisaldehyde, etc.). A silica gel Merck Geduran[®] SI 60 (40-63 μm) was used for flash column chromatography. Preparative thin layer chromatography was realized with PLC silica gel 60 F₂₅₄ (1 mm, 20x20 cm).

II-General procedures

II-A- Synthesis of starting materials

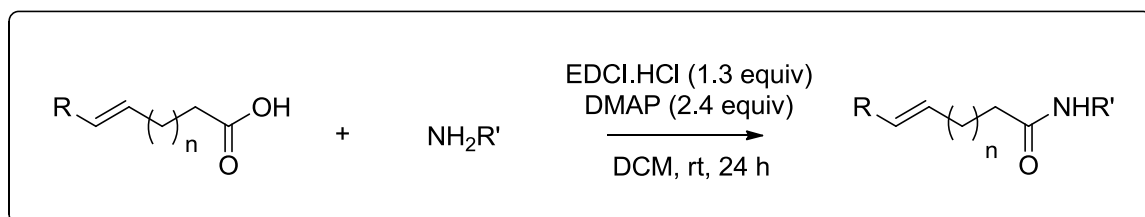
II-A-1- Synthesis of amides

General procedure 1 (GP1):



Following a slightly modified version of a reported procedure,¹⁵⁰ tosyl isocyanate (1 equiv) was added to a solution of the corresponding carboxylic acid (1.2 equiv) in dry THF (1 M). After stirring at room temperature for 10 min, triethylamine (1.2 equiv) was added dropwise, allowing the release of CO₂. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The solution was hydrolyzed with an aqueous saturated NaHCO₃ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel afforded the corresponding amide.

General procedure 2 (GP2):

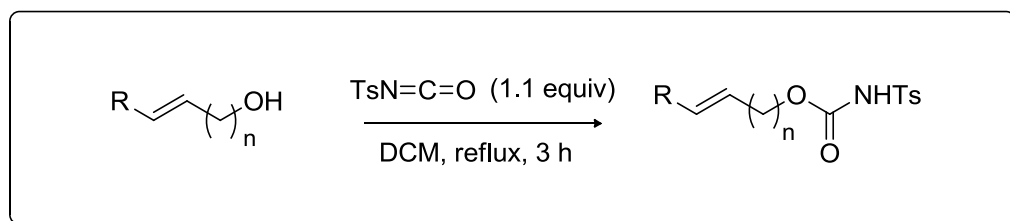


Following a slightly modified version of a reported procedure,¹⁷² DMAP (2.4 equiv) was added to a suspension of EDCI.HCl (1.3 equiv) in DCM (1 M). The mixture was stirred at room temperature until all the solids dissolved. The corresponding carboxylic acid (1 equiv) and amine (1 equiv) were then added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After acidification to pH = 1, the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH₄Cl solution, then with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and

evaporated. Purification by column chromatography on silica gel was sometimes needed to afford the corresponding amide.

II-A-2- Synthesis of *N*-tosylcarbamates

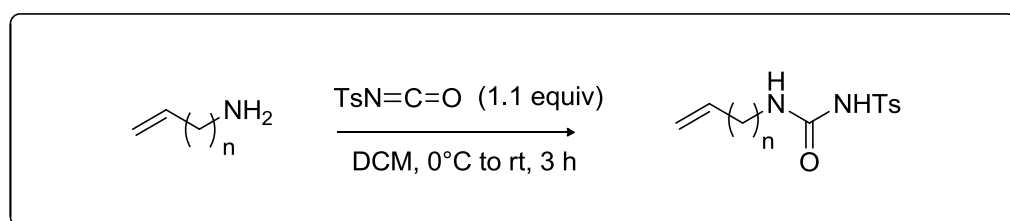
General procedure 3 (GP3):



Following a slightly modified version of a reported procedure,¹⁸³ tosyl isocyanate (1.1 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in dry DCM (1 M). The mixture was refluxed 3 hours, and then concentrated in vacuo. The solution was hydrolyzed with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and extracted with EtOAc. Purification by column chromatography on silica gel afforded the corresponding *N*-tosylcarbamate.

II-A-3- Synthesis of *N*-tosylureas

General procedure 4 (GP4):

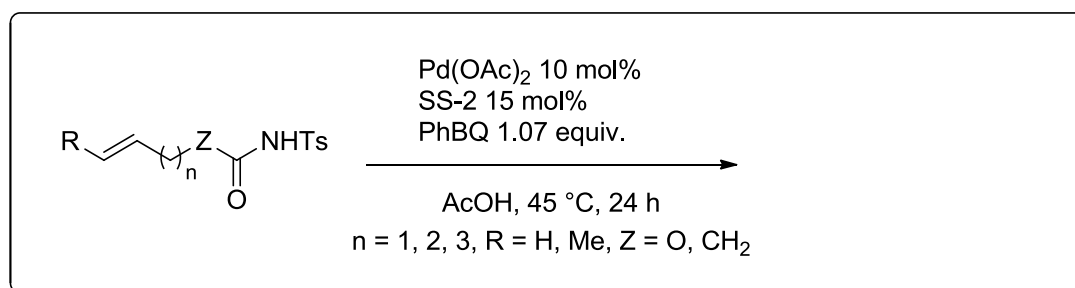


Following a slightly modified version of a reported procedure,¹⁷² tosyl isocyanate (1.1 equiv) was added to a solution of the corresponding amine (1.0 equiv) in dry DCM (1 M) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, and then concentrated in vacuo. The resulting oil was dissolved in EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. No further purification was required.

¹⁸³ Howbert, J. J.; Grossmann, C. S.; Crowell, T. A.; Rieder, B. J.; Harper, R. N.; Kramer, K. E.; Tao, E. V.; Aikins, J.; Poore, G. A.; Rinzel, S. M.; Grindey, G. B.; Shaw, W. N.; Todd, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2393.

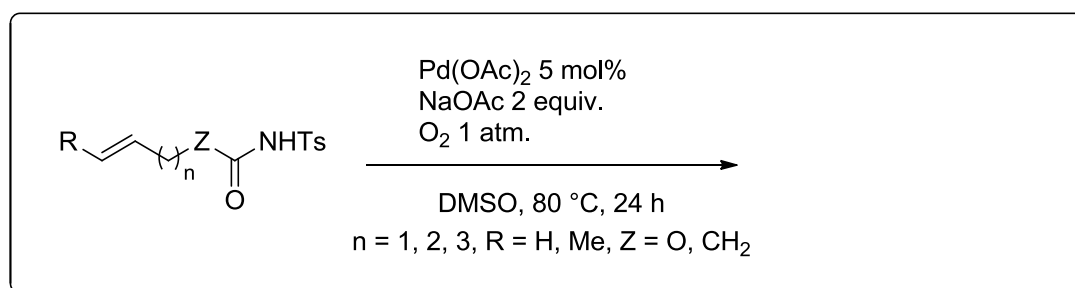
II-B- Palladium (II) catalyzed reactions

General procedure 5 (GP5): conditions A



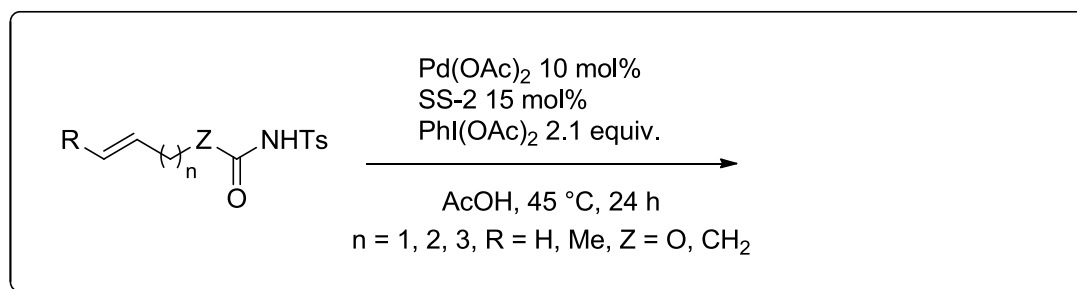
A round bottom flask under air was charged with the substrate (1.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 equiv), bis-sulfoxide ligand (0.15 equiv), phenylbenzoquinone (1.07 equiv) and AcOH (0.2 M). The reaction was allowed to stir at 45 °C for 24 hours. The reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in DCM and treated with an equal volume of 1N KOH for 15 minutes. After decantation and phase separation, the organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography afforded the desired product.

General procedure 6 (GP6): conditions B



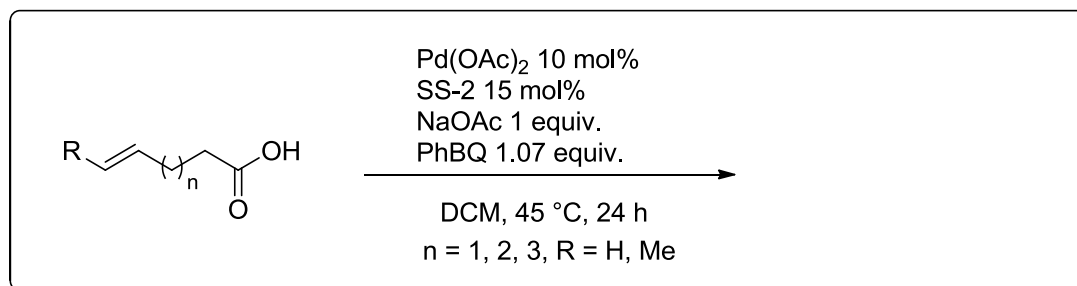
Into a round bottom flask were added the substrate (1.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 equiv), NaOAc (2 equiv), DMSO (0.05 M). The flask was flushed with O_2 (balloon). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with ether, and hydrolyzed with saturated aq. NH_4Cl solution. The organic layer was washed with saturated aq. NaCl solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether (3 x). The combined organic layers were washed with 10% aq. NaCl solution and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography, afforded the desired product.

General procedure 7 (GP7): conditions C



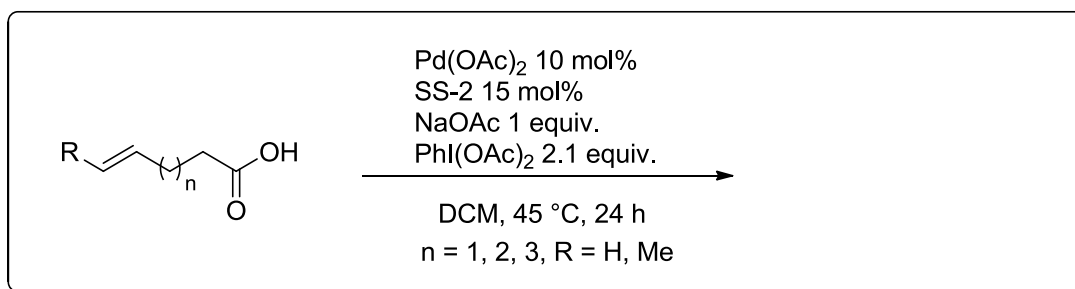
A round bottom flask under air was charged with the substrate (1.0 equiv), Pd(OAc)₂ (0.1 equiv), bis-sulfoxide ligand (0.15 equiv), iodobenzene diacetate (2.1 equiv) and AcOH (0.2 M). The reaction was allowed to stir at 45 °C for 24 hours. The reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography afforded the desired product.

General procedure 8 (GP8): conditions D



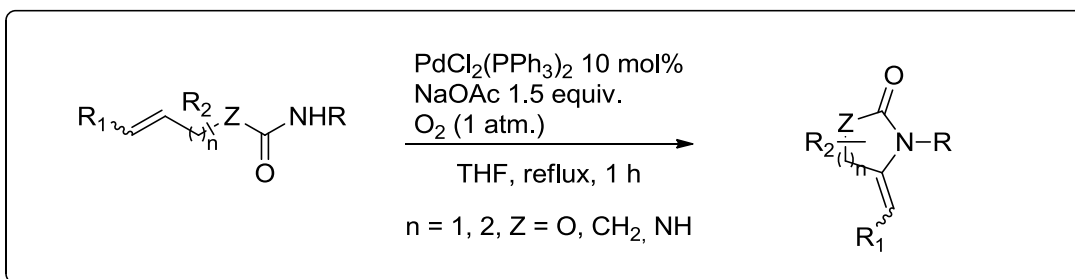
In a sealed tube, under an argon atmosphere, were added the carboxylic acid (1.0 equiv), Pd(OAc)₂ (0.1 equiv), bis-sulfoxide ligand (0.15 equiv), *p*-phenylbenzoquinone (1.07 equiv), NaOAc (1.0 equiv) and DCM (0.5 M). The tube was stoppered and the reaction was allowed to stir at 45 °C. After 24 hours, the reaction mixture was filtered on a plug of Celite. The filtrate was treated with a saturated aqueous solution of 5% K₂CO₃ and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography afforded the desired product.

General procedure 9 (GP9): conditions E



In a sealed tube, under argon atmosphere, were added the carboxylic acid (1.0 equiv.), Pd(OAc)_2 (0.1 equiv), bis-sulfoxide ligand (0.15 equiv), iodobenzene diacetate (2.1 equiv), NaOAc (1.0 equiv) and DCM (0.5 M). The tube was stoppered and the reaction was allowed to stir at 45 °C. After 24 hours, the mixture was filtered over a small pad of Celite. The filtrate was dissolved in DCM, treated with a saturated aqueous solution of 5% K_2CO_3 and the aqueous layer was extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography afforded the desired product.

General procedure 10 (GP10): Aminopalladation/proxycyclic β -H elimination

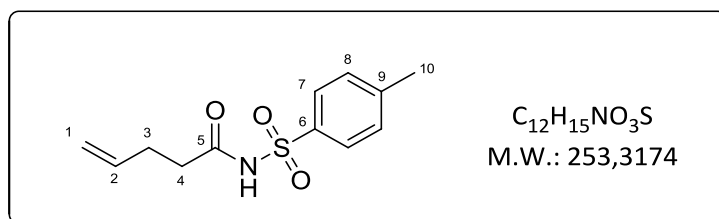


In a sealed tube, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 equiv), NaOAc (1.5 equiv) and the amide (1 equiv) were dissolved in THF (0.2 M) previously saturated in O_2 . The tube was stoppered and the reaction was allowed to stir at reflux for 1 hour. After evaporation, the crude product was purified by silica gel column chromatography afforded the desired product.

III-Analytical data

III-A- Analytical data of compounds relating to Chapter IV

III-A-1- Analytical data of substrates 301a-314a



N-tosylpent-4-enamide **301a**

Prepared according to **GP1** from pent-4-enoic acid (0.30 mL, 3 mmol) and tosyl isocyanate (493 mg, 0.38 mL, 2.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **301a** in 94% yield (709 mg, 2.8 mmol).

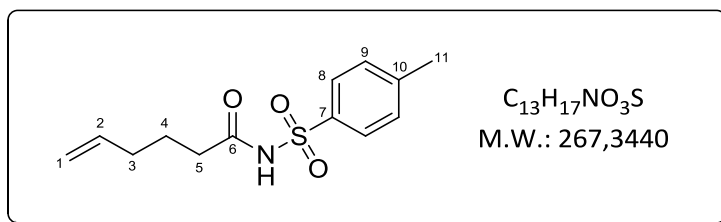
White solid

mp : 84 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.47 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_8), 5.72 (ddt, J = 16.7, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H_2), 5.00-4.96 (m, 2H, H_1), 2.45 (s, 3H, H_{10}), 2.38-2.28 (m, 4H, H_3+H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.2 (C_5), 145.3 (C_6), 135.9 (C_2), 135.7 (C_9), 129.8 (C_8), 128.5 (C_7), 116.5 (C_1), 35.6 (C_4), 28.3 (C_3), 21.8 (C_{10}).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²



N-tosylhex-5-enamide **302a**

Prepared according to **GP1** from hex-5-enoic acid (0.36 mL, 3 mmol) and tosyl isocyanate (0.38 mL, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **302a** was obtained in 90% yield (600 mg, 2.25 mmol).

White solid

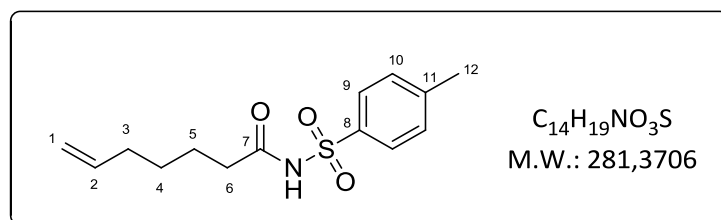
mp : 66 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.83 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_8), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_9), 5.67 (ddt, J = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H, H_2), 4.96-4.91 (m, 2H, H_1), 2.44 (s, 3H, H_{11}), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_5), 1.99-1.97 (m, 2H, H_3), 1.70-1.60 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.8 (C_6), 145.1 (C_7), 137.2 (C_2), 135.5 (C_{10}), 129.6 (C_9), 128.3 (C_8), 115.7 (C_1), 35.3 (C_5), 32.6 (C_3), 23.2 (C_4), 21.7 (C_{11}).

IR (cm^{-1}) ν : 3200, 2950, 1675, 1430.

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{17}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 290.8214; found 290.0817.



N-tosylhept-6-enamide **303a**

Prepared according to **GP1** from hept-6-enoic acid (500 mg, 3.90 mmol) and tosyl isocyanate (0.66 mL, 4.3 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **303a** in 88 % yield (965 mg, 3.43 mmol).

White solid

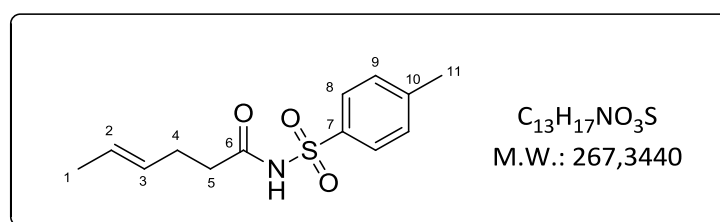
mp : 61 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₉), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₀), 5.70 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H₂), 4.96-4.89 (m, 2H, H₁), 2.44 (s, 3H, H₁₂), 2.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₆), 1.99-1.96 (m, 2H, H₃), 1.61-1.54 (m, 2H, H₅), 1.35-1.31 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.1 (C₇), 145.3 (C₈), 138.2 (C₂), 135.7 (C₁₁), 129.8 (C₁₀), 128.4 (C₉), 114.9 (C₁), 36.2 (C₆), 33.3 (C₃), 28.1 (C₄), 23.8 (C₅), 21.8 (C₁₂).

IR (cm⁻¹) v: 3219, 3068, 2854, 1677, 1596, 1446, 1342, 1143, 1089.

HRMS m/z calcd. for C₁₄H₁₉NaNO₃S [M+Na]⁺: 304.09779; found 304.09759.



N-tosylhex-4-enamide **304a**

Prepared according to **GP1** from hex-4-enoic acid (500 mg, 4.40 mmol) and tosyl isocyanate (0.80 mL, 5.3 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **304a** in 86% yield (1.007 g, 3.77 mmol).

White solid

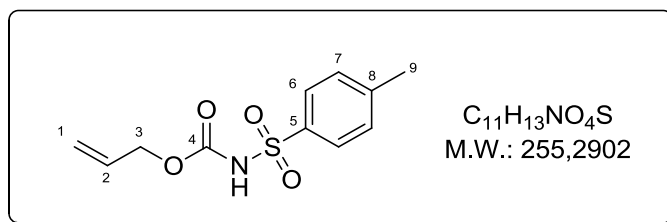
mp : 51 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 5.41-5.34 (m, 1H, H₂), 5.32-5.26 (m, 1H, H₃), 2.43 (s, 3H, H₁₁), 2.36-2.30 (m, 2H, H₅), 2.29-2.22 (m, 2H, H₄), 1.58 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C₆), 145.1 (C₁₀), 135.6 (C₇), 129.6 (C₉), 128.4 (C₈), 128.3 (C₃), 127.2 (C₂), 36.2 (C₅), 27.2 (C₄), 21.7 (C₁₁), 17.8 (C₁).

IR (cm⁻¹) v: 3231, 2925, 1721, 1440, 1343, 1169.

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₁₃H₁₇NNaO₃S [M+Na]⁺: 290.0827, found 290.0821.



Allyl tosylcarbamate **311a**

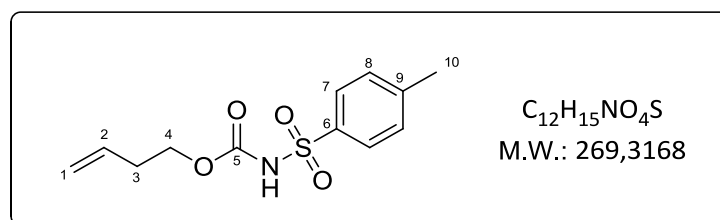
Prepared according to **GP3** from allyl alcohol (0.29 mL, 4.3 mmol) and tosyl isocyanate (933 mg, 0.72 mL, 4.73 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **311a** in 88 % yield (969 mg, 3.80 mmol).

Viscous colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₆), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₇), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₂), 5.29-5.20 (m, 2H, H₁), 4.55 (dt, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 2H, H₃), 2.44 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 150.3 (C₄), 145.1 (C₅), 135.5 (C₈), 130.9 (C₂), 129.6 (C₇), 128.4 (C₆), 119.4 (C₁), 67.4 (C₃), 21.7 (C₉).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²



But-3-en-1-yl tosylcarbamate **312a**

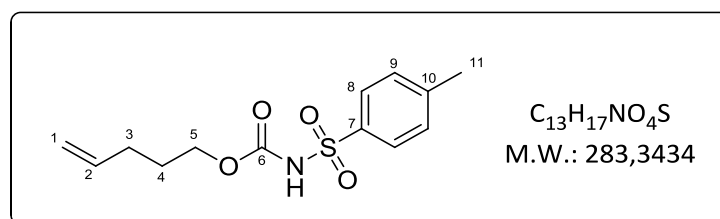
Prepared according to **GP3** from but-3-en-1-ol (0.60 mL, 6.93 mmol) and tosyl isocyanate (1.6 mL, 10.4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **312** in 86 % yield (1.6 g, 5.95 mmol).

Viscous colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.88 (br s, 1H, NH), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 5.66 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1H, H₂), 5.06-5.01 (m, 2H, H₁), 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₄), 2.44 (s, 3H, H₁₀), 2.37-2.29 (m, 2H, H₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 150.4 (C_5), 145.0 (C_9), 135.4 (C_6), 133.1 (C_2), 129.6 (C_8), 128.3 (C_7), 117.7 (C_1), 65.9 (C_4), 32.7 (C_3), 21.7 (C_{10}).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁸⁴



Pent-4-en-1-yl tosylcarbamate **313a**

Prepared according to **GP3** from pent-4-en-1-ol (0.60 mL, 5.80 mmol) and tosyl isocyanate (1 mL, 6.38 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **313a** in 94 % yield (1.548 g, 5.46 mmol).

Viscous colorless oil

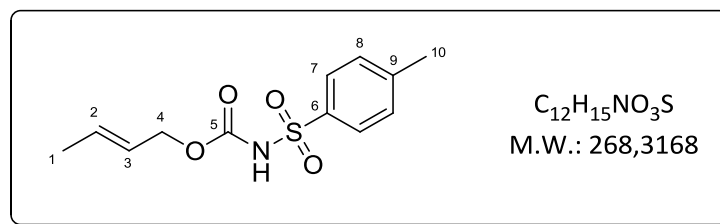
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_8), 7.73 (br s, 1H, NH), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_9), 5.77-5.66 (m, 1H, H_2), 5.00-4.95 (m, 2H, H_1), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_5), 2.44 (s, 3H, H_{11}), 2.05-1.99 (m, 2H, H_3 or H_4), 1.70-1.65 (m, 2H, H_3 or H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 150.5 (C_6), 145.0 (C_7), 136.9 (C_2), 135.6 (C_{quater}), 129.6 (C_9), 128.3 (C_8), 116.7 (C_1), 66.6 (C_5), 29.8 (C_3 ou C_4), 27.7 (C_3 ou C_4), 21.8 (C_{11}).

IR (cm^{-1}) v: 3227, 2924, 1747, 1597, 1441, 1346, 1288, 1223, 1185, 1156, 1088, 1043.

HRMS m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 306.07705 found 306.07737.

¹⁸⁴ Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690.



(*E*)-but-2-en-1-yl tosylcarbamate **314a**

Prepared according to **GP3** from crotyl alcohol (*E/Z* 95: 5) (0.59 mL, 6.93 mmol), and tosyl isocyanate (1.2 mL, 7.62 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to afford **314a** in 92 % yield (1.717 g, 6.38 mmol).

Viscous colorless oil

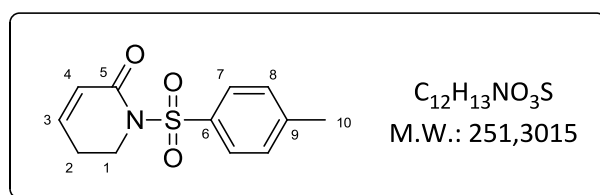
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_8), 5.78-5.70 (m, 1H, H_2 or H_3), 5.51-5.43 (m, 1H, H_2 or H_3), 4.48 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H_4), 2.44 (s, 3H, H_{10}), 1.67 (dd, J = 6.5, 1.4 Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 150.4 (C_5), 144.9 (C_9), 135.5 (C_6), 132.8 (C_2 or C_3), 129.5 (C_8), 128.4 (C_7), 123.8 (C_2 or C_3), 67.5 (C_4), 21.6 (C_{10}), 17.7 (C_1).

IR (cm^{-1}) ν : 3368, 1753, 1599.

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁸⁵

III-A-2- Analytical data of products 301b-326c'



1-Tosyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one **301b**

Following **GP6** with **301a** (100 mg, 0.40 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **301b** in 20% yield (20 mg, 0.08 mmol).

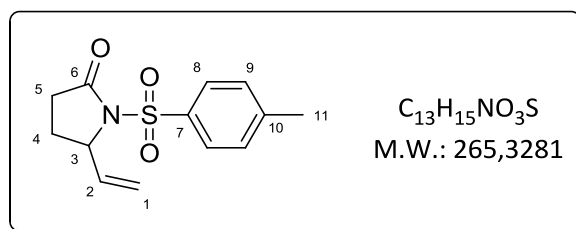
Colorless oil

¹⁸⁵ Xing, D.; Yang, F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1068

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 6.79 (dt, *J* = 9.8, 4.1 Hz, 1H, H₄), 5.84 (dt, *J* = 9.8, 1.8 Hz, 1H, H₃), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁), 2.56-2.49 (m, 2H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.9 (C₅), 144.7 (C₆), 144.5 (C₄), 135.9 (C₉), 129.3 (CH ar), 128.5 (CH ar), 125.1 (C₃), 44.0 (C₁), 25.2 (C₂), 21.6 (C₁₀).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁸⁶



1-Tosyl-5-vinylpyrrolidin-2-one **302b**

Following **GP5** with **302a** (135 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a mixture of compounds **302b** and **302b'** in 75% yield (20 mg, 0.08 mmol) in ratio 71/29.

Following **GP5** with **304a** (135 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **302b** in 54% yield (20 mg, 0.08 mmol).

Following **GP7** with **304a** (135 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a mixture of compounds **302b** and **304b** in 40% yield (20 mg, 0.08 mmol) in ratio 62/38.

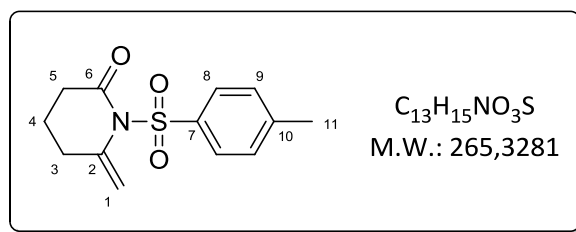
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₈), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₉), 5.82 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 7.2 Hz, 1H, H₂), 5.35 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H₁), 5.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H₁), 4.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃), 2.57-2.46 (m, 1H, H₄), 2.43 (s, 3H, H₁₁), 2.39-2.32 (m, 2H, H₅), 1.91-1.83 (m, 1H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.1 (C₆), 144.9 (C₇), 135.8 (C₁₀), 135.7 (C₂), 129.3 (CH ar), 128.5 (CH ar), 117.5 (C₁), 61.8 (C₃), 30.5 (C₅), 25.8 (C₄), 21.6 (C₁₁).

These data are in good agreement with those published in the literature.¹⁸⁷

¹⁸⁶ Dake, G. R.; Fenster, M. D.; Hurley, P. B.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5668.



6-Methylidene-1-tosylpiperidin-2-one **302b'**

Following **GP5** with **302a** (53 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a non separable mixture of compounds **302b** and **302b'** in 75% yield (40 mg, 0.15 mmol). (crude ratio: 71/29, purified ratio: 75/25).

Following **GP10** with **302a** (53 mg, 0.20 mmol) using 1.07 equiv. (29 mg, 0.214 mmol) of DMBQ as oxidant. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a non separable mixture of compounds **302b** and **302b'** in 80% yield (43 mg, 0.16 mmol). (crude ratio: 17/83, purified ratio: 9/91).

Analytical Data for Compound **302b'**

Colorless oil.

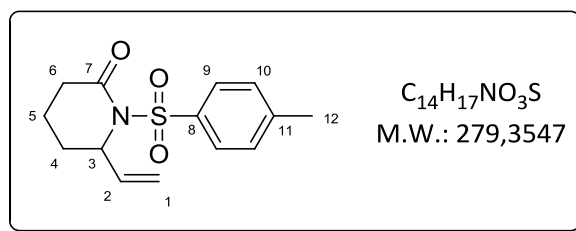
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈ or H₉), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₈ or H₉), 5.27 (s, 1H, H₁), 5.12 (s, 1H, H₁), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.43 (s, 3H, H₁₁), 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₃), 1.77 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6 (C₆), 145.0 (C₇), 139.0 (C₂), 135.9 (C₁₀), 129.4 (C₈ or C₉), 128.8 (C₈ or C₉), 111.1 (C₁), 33.7 (C₅), 30.5 (C₄), 21.7 (C₁₁), 17.8 (C₃).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁸⁸

¹⁸⁷ Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 608.

¹⁸⁸ Espinosa-Jalapa, N. A.; Ke, D.; Nebra, N.; Le Goanvic, L.; Mallet-Ladeira, S.; Monot, J.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3605.



1-Tosyl-6-vinylpiperidin-2-one **303b**

Following **GP5** with **303a** (142 mg, 0.51 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **303b** in 49% yield (70 mg, 0.25 mmol).

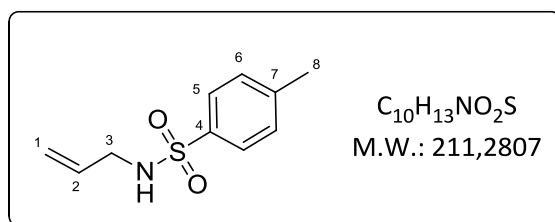
Colorless oil

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_9), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 5.91-5.84 (m, 1H, H_2), 5.31 (dd, J = 10.5, 1.6, 1H, H_1), 5.25 (dd, J = 16.9, 1.6, 1H, H_1), 5.25-5.22 (m, 1H, H_3), 2.45 (ddd, J = 10.0, 8.1, 3.9 Hz, 1H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_{12}), 2.38-2.32 (m, 1H, H_4), 1.98-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.90-1.83 (m, 1H, CH_2), 1.74-1.68 (m, 1H, CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.2 (C_7), 144.6 (C_8), 136.8 (C_2), 136.3 (C_{11}), 129.3 (CH ar), 129.0 (CH ar), 117.7 (C_1), 58.4 (C_3), 33.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 21.6 (C_{12}), 16.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}) ν : 2923, 1687, 1597, 1386, 1152, 1085.

HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{14}H_{17}NaNO_3S$ [$M+Na$] $^+$: 302.0827, found 302.0821.



N-Allyl-*p*-toluenesulfonamide **311b**

Following **GP5** with **311a** (128 mg, 0.50 mmol) using DCM as solvent. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **311b** in 54% yield (103 mg, 0.37 mmol).

Following **GP6** with **311a** (128 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **311b** in 85% yield (90 mg, 0.43 mmol).

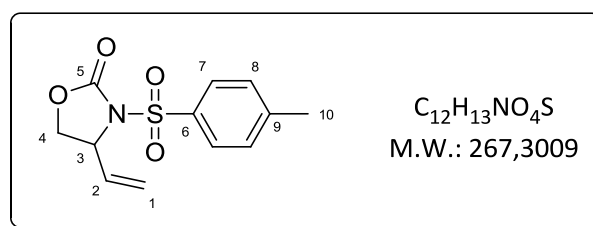
Following **GP10** with **311a** (128 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **311b** in 52% yield (103 mg, 0.43 mmol).

Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₅), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₆), 5.72 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 5.8 Hz, 1H, H₂), 5.16 (dd, *J* = 16.9, 1.4 Hz, 1H, H₁), 5.09 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.57 (dt, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 2H, H₃), 2.43 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143.5 (C₇), 136.9 (C₄), 133.0 (C₂), 129.7 (C₆), 127.1 (C₅), 117.6 (C₁), 45.7 (C₃), 21.5 (C₈).

These data are in good agreement with those published in the literature¹⁸⁹



3-(*p*-Tolylsulfonyl)-4-vinyl-oxazolidin-2-one **312b**

Following **GP5** with **312a** (136 mg, 0.51 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **312b** in 90% yield (122 mg, 0.46 mmol).

Following **GP6** with **314a** (100 mg, 0.37 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford 12% (10 mg, 0.04 mmol) of **314b** and 10% (10 mg) of a mixture of compounds **312b** and **314b'** (ratio 1/3).

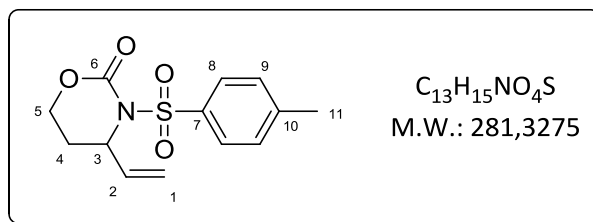
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₇), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₈), 5.81 (ddd, *J* = 8.4, 10.1, 17.1 Hz, 1H, H₂), 5.46 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₁), 5.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₁), 4.90 (dt, *J* = 3.8, 8.3 Hz, 1H, H₃), 4.48 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₄), 4.03 (dd, *J* = 3.9, 8.8 Hz, 1H, H₄), 2.43 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 151.7 (C₅), 145.5 (C₆), 134.9 (C₉), 133.5 (C₂), 129.6 (C₈), 128.6 (C₇), 120.7 (C₁), 68.0 (C₄), 59.5 (C₃), 21.6 (C₁₀).

¹⁸⁹ Lee, E. E.; Batey, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14887.

These data are in good agreement with those published in the literature ¹⁶



3-(*p*-Tolylsulfonyl)-4-vinyl-1,3-oxazinan-2-one **313b**

Following **GP5** with **313a** (148 mg, 0.52 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **313b** in 70% yield (103 mg, 0.37 mmol).

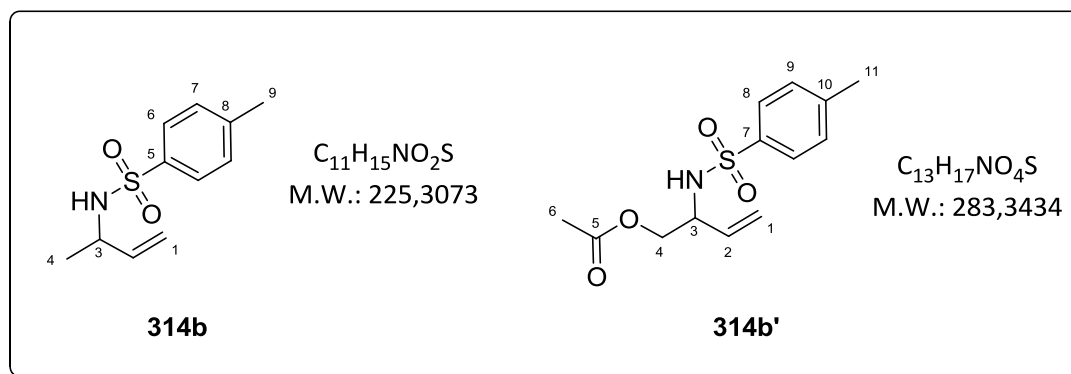
Colorless oil

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₈), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H₉), 5.87 (ddd, J = 16.9, 10.5, 5.1 Hz, 1H, H₂), 5.41 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H₁), 5.40 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H, H₁), 5.25-5.23 (m, 1H, H₃), 4.34-4.27 (m, 2H, H₅), 2.42 (s, 3H, H₁₁), 2.32-2.22 (m, 1H, H₄), 2.02-1.91 (m, 1H, H₄).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.3 (C₆), 144.9 (C₇), 135.6 (C₁₀), 135.0 (C₂), 129.3 (CH ar), 129.1 (CH ar), 118.8 (C₁), 64.5 (C₅), 56.4 (C₃), 27.3 (C₄), 21.6 (C₁₁).

IR (cm⁻¹) ν : 2925, 1723, 1596, 1482, 1410, 1345, 1290, 1266, 1154.

HRMS m/z calcd. for C₁₃H₁₅NNaO₄S [M+Na]⁺: 304.06140; found 304.06168.



N-(but-3-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **314b**

and

2-(4-Methylphenylsulfonamido)but-3-en-1-yl acetate **314b'**

Following **GP6** with **314a** (100 mg, 0.37 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford 12% (10 mg, 0.04 mmol) of **314b** and 10% (10 mg) of a non separable mixture of compounds **312b** and **314b'**(ratio 1/3).

Characteristic data for **314b**

Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₆), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇), 5.64 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₂), 5.05 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, H₁), 4.97 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H₁), 4.39 (br s, 1H, NH), 4.01-3.76 (m, 1H, H₃), 2.42 (s, 3H, H₁₁), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143.3 (C₅), 138.9 (C₂), 138.0 (C₁₀), 129.6 (C₇), 127.1 (C₆), 115.1 (C₁), 51.5 (C₃), 21.5 (C₄ and C₉).

Characteristic data for **314b'**:

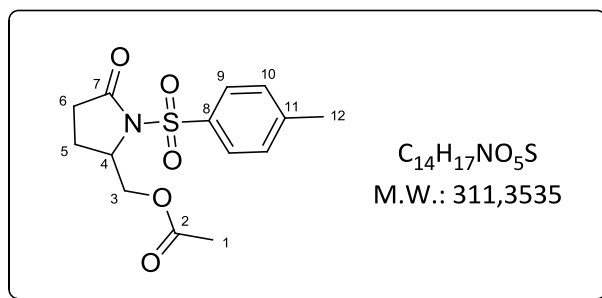
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 5.62 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H, H₂), 5.18 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H₁), 5.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₁), 4.08-3.97 (m, 3H, H₃ + H₄), 2.42 (s, 3H, H₁₁), 1.95 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7 (C₅), 143.5 (C₇), 137.8 (C₁₀), 133.7 (C₂), 129.6 (C₉), 127.1 (C₈), 118.1 (C₁), 65.5 (C₄), 54.9 (C₃), 21.5 (C₆), 20.6 (C₁₁).

These data are in good agreement with those published in the literature¹⁹⁰

¹⁹⁰ Wang, K.-B.; Ran, R.-Q.; Xiu, S.-D.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2374.



(5-Oxo-1-tosylpyrrolidin-2-yl)methyl acetate **301c**

Following **GP7** with **301a** (134 mg, 0.53 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **301c** in 66% yield (108 mg, 0.35 mmol).

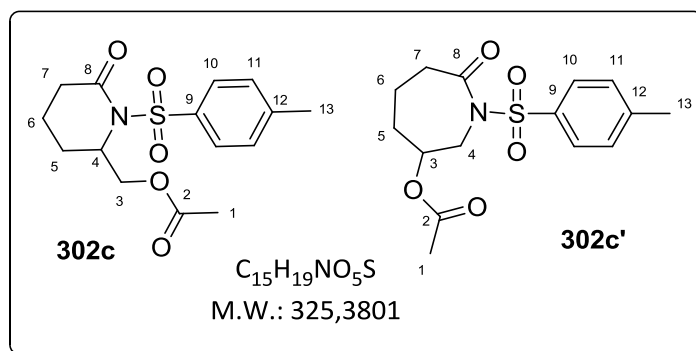
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₉), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 4.62-4.56 (m, 1H, H₄), 4.47 (dd, *J* = 11.8, 4.4 Hz, 1H, H₃), 4.16 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H, H₃), 2.56 (ddd, *J* = 13.3, 10.5, 5.9 Hz, 1H, H₆), 2.40 (s, 3H, H₁₂), 2.36-2.23 (m, 2H, H₅), 2.06-1.91 (m, 1H, H₆), 1.88 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.5 (C=O), 170.2 (C=O), 145.1 (C₆), 135.5 (C₁₁), 129.4 (C₁₀), 128.2 (C₉), 65.4 (C₃), 57.6 (C₄), 30.9 (C₅), 22.5 (C₆), 21.5 (C₁₂), 20.4 (C₁).

IR (cm⁻¹) ν: 3070, 2955, 1740, 1596, 1452, 1358, 1223, 1167, 1121, 1087.

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₄H₁₇O₅NNaS [M+Na]⁺: 334.07251, found 334.07243.



(6-Oxo-1-tosylpiperidin-2-yl)methyl acetate **302c**
and
7-oxo-1-tosylazepan-3-yl acetate **302c'**

Following **GP7** with **302a** (138 mg, 0.51 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a mixture of compounds **302c** and **302c'** in 76% yield (125 mg, 0.39 mmol) in ratio 65/35.

Colorless oil

Data for **302c** and **302c'**:

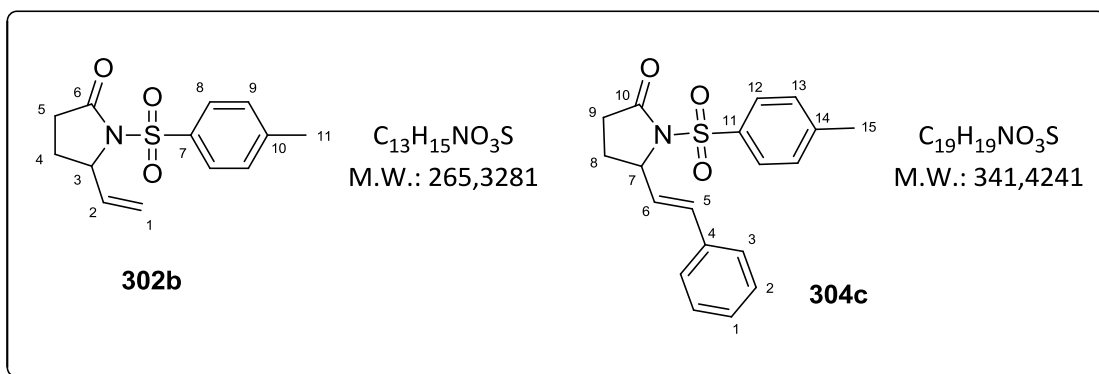
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.94-7.87 (m, 5.6H, 2Har**302c**+2Har**302c'**), 7.33-7.27 (m, 5.6H, 2Har**302c**+2Har**302c'**), 5.06-4.99 (m, 1H, 1H₃**302c'**), 4.90-4.83 (m, 1.8H, 1H₄**302c**), 4.38-4.21 (m, 4.6H, 2H₃**302c**+1H₄**302c'**), 4.01 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 1H, 1H₄**302c'**), 2.50-2.37 (m, 3.6H, 2H**302c**), 2.35-2.24 (m, 10.8H, 6H**302c**), 2.05 (s, 3H, 3H₁₃**302c'**), 2.01-1.95 (m, 6.6H, 2H**302c**+3H**302c'**), 1.88-1.76 (m, 6.6H, 2H**302c**+3H**302c'**), 1.74-1.55 (m, 3H, 3H**302c'**).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 173.5 (C=O), 170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 169.8 (C=O), 144.6 (C_{quat}ar), 144.5 (C_{quat}ar), 136.2 (2C_{quat}ar), 129.1 (CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 68.4 (C₃**302c'**), 64.2 (C₃**302c**), 54.0 (C₄**302c**), 47.8 (C₄**302c'**), 37.8 (CH₂**302c'**), 33.1 (CH₂**302c**), 33.0 (CH₂**302c'**), 25.1 (CH₂**302c**), 21.5 (2C, CH₃**302c**+**302c'**), 21.1 (CH₃), 20.6 (CH₃), 18.3 (CH₂**302c'**), 16.4 (CH₂**302c**).

IR (cm⁻¹) ν : 2931, 2864, 1940, 1739, 1700, 1448, 1350, 1335, 1230, 1163.

HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{15}H_{19}O_5NNaS$ $[M+Na]^+$: 348.08816, found 348.08811.

Given the complexity of the ^{13}C NMR spectrum of the product, we were not able to completely assign it.



(E)-5-Styryl-1-tosylpyrrolidin-2-one **304c**

Following **GP7** with **304a** (99 mg, 0.37 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a non separable mixture of compounds **304c** and **302b** in 40% yield (51 mg, 0.13 mmol). (crude ratio: 38/62, purified ratio: 66/34).

Colorless oil

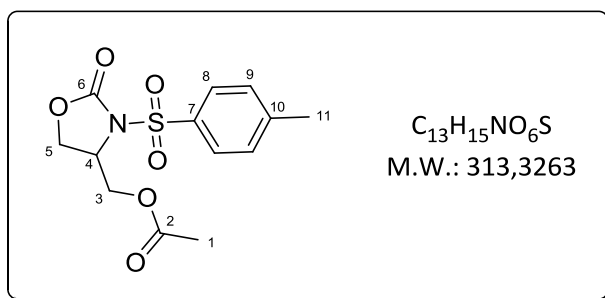
Data for the mixture **304c** and **302b**:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2H_8$ **302b**), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $2H_{13}$ **304c**), 7.38-7.27 (m, 7H, $5H_{ar}$ **304c** + $2H_9$ **302b**), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2H_{12}$ **304c**), 6.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H, $1H_5$ **304c**), 6.01 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 1H, $1H_6$ **304c**), 5.82 (ddd, J = 17.2, 10.3, 7.1 Hz, 1H, $1H_2$ **302b**), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H, $1H_1$ **302b**), 5.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H, $1H_1$ **302b**), 5.11-5.05 (m, 1H, $1H_7$ **304c**), 4.93-4.87 (m, 1H, $1H_3$ **302b**), 2.64-2.45 (m, 4H, $2H_5$ **302b** + $2H_9$ **304c**), 2.43 (s, 3H, $3H_{11}$ **302b**), 2.39 (s, 3H, $3H_{15}$ **304c**), 2.38-2.25 (m, 2H, $1H_4$ **302b** + $1H_8$ **304c**), 1.98-1.83 (m, 2H, $1H_4$ **302b** + $1H_8$ **304c**).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 173.1 (C=O), 173.0 (C=O), 145.0 (C_{quat}), 144.9 (C_{quat}), 136.0 (C_2 **2b**), 135.7 (C_{quat}), 135.6 (C_{quat}), 133.2 (CH ar), 129.4 (CH ar), 129.3 (CH ar), 128.7 (CH ar), 128.6 (CH ar), 128.3 (CH ar), 126.6 (HC=**304c**), 126.3 (HC=**304c**), 117.6 (C_1 **302b**), 61.8 (C_3 **302b** and C_7 **304c**), 30.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3).

IR (cm^{-1}) ν : 2926, 1737, 1358, 1169.

Given the complexity of the ^{13}C NMR spectrum of the product, we were not able to completely assign it.



(2-Oxo-3-tosyloxazolidin-4-yl)methyl acetate **311c**

Following **GP7** with **311a** (82 mg, 0.32 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **311c** in 42% yield (42 mg, 0.13 mmol).

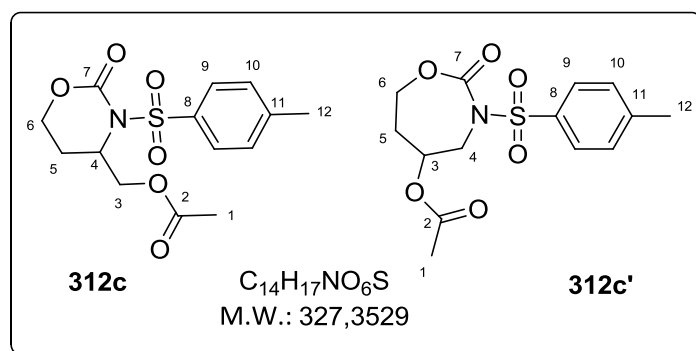
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₈), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 4.69 (ddt, *J* = 8.5, 4.4, 3.0 Hz, 1H, H₄), 4.46-4.41 (m, 2H, CH₂, H₃ and/or H₅), 4.26 (dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 1H, CH₂, H₃ and/or H₅), 4.20 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H, CH₂, H₃ and/or H₅), 2.44 (s, 3H, H₁₁), 1.90 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2 (C₂), 151.9 (C₆), 145.7 (C₇), 134.7 (C₁₀), 129.7 (C₈), 128.3 (C₉), 65.6 (C₅ or C₃), 63.4 (C₅ or C₃), 55.1 (C₄), 21.6 (C₁ or C₁₁), 20.3 (CH₃).

IR (cm⁻¹) ν: 1785, 1746, 1345, 1229.

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₁₅NNaO₃S [M+Na]⁺: 336.0512, found 336.0516



(2-oxo-3-tosyl-1,3-oxazinan-4-yl)methyl acetate **312c**
and
2-oxo-3-tosyl-1,3-oxazepan-5-yl acetate **312c'**

Following **GP7** with **312a** (86 mg, 0.32 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford a non separable mixture of compounds **312c** and **312c'** in 50% yield (50 mg, 0.08 mmol) in ratio 1/1.

Colorless oil

Data for **312c** and **312c'**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.91-7.87 (m, 4H, H₉), 7.32-7.28 (m, 4H, H₁₀), 5.07-5.04 (m, 1H, H₃**312c'**), 4.87-4.84 (m, 1H, H₄**312c**), 4.46-4.39 (m, 2H, H₃ and/or H₆ (**312c**)), 4.32-4.26 (m, 2H, H₃ and/or H₆ (**312c**)), 4.21-4.11 (m, 2H, H₄ and/or H₆ (**312c'**)), 4.07-3.97 (m, 2H, H₄ and/or H₆ (**312c'**)), 2.42 (s, 3H, H₁₂), 2.41 (s, 3H, H₁₂), 2.22-2.19 (m, 2H, H₅ (**312c** and **312c'**)), 2.18-2.12 (m, 2H, H₅ (**312c** and **312c'**)), 2.05 (s, 3H, H₁), 2.01 (s, 3H, H₁).

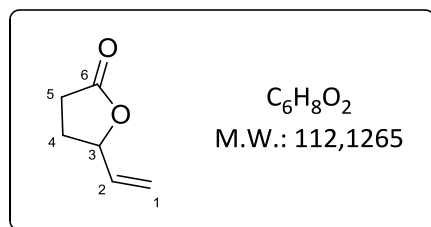
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7 (C₂ or C₇), 170.3 (C₂ or C₇), 170.4 (C₂ or C₇), 148.4 (C_{quat}ar), 145.2 (C_{quat}ar), 135.4 (C_{quat}ar), 129.5 (CH ar), 129.4 (CH ar), 129.1 (CH ar), 128.0 (CH ar), 68.4 (C₃**3a'**), 64.8 (CH₂), 64.6 (CH₂), 63.6 (CH₂), 62.3 (CH₂), 52.6 (C₄**3a**), 29.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃).

IR (cm⁻¹) ν: 1739, 1353, 1234.

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₄H₁₇NNaO₆S [M+Na]⁺: 350.0669, found 350.0672.

These data for **312c** are in good agreement with those reported in the literature¹⁹⁰

Given the complexity of the ¹³C NMR spectrum of the product, we were not able to completely assign it.



5-Vinyl-dihydro-furan-2-one **322b**

Following **GP8** with hex-5-enoic acid **322a** (100 μL, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM 100% to afford **322b** in 59% yield (53 mg, 0.47 mmol).

Following **GP8** with hex-4-enoic acid **324a** (48 μL, 0.4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM 100% to afford **322b** in 45% yield (20 mg, 0.18 mmol).

Following **GP9** with hex-4-enoic acid **324a** (96 μL, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford 43 mg of a mixture of

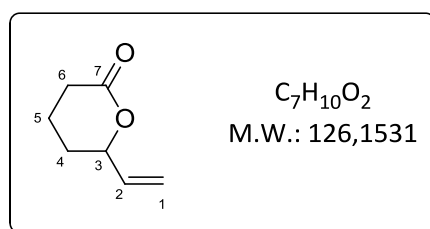
compounds **322b** (12%), **324c'** (7%) and **324c** (11%).(crude ratio 1/1/2, respectively, Pure ratio: 1/3/1.7, respectively).

Colorless oil

Note: Volatile product (108-112°C/ 20 mm Hg).¹⁹¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.86 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.33 (dt, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, H₁), 5.22 (dt, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H, H₁), 4.95-4.87 (m, 1H, H₃), 2.50 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 2H, H₅), 2.46-2.31 (m, 1H, H₄), 2.07-1.87 (m, 1H, H₄).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹²



6-Vinyl-tetrahydro-pyran-2-one **323b**

Following **GP8** with hept-6-enoic acid **323a** (108 μL, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM 100% to afford **323b** in 39% yield (40 mg, 0.31 mmol).

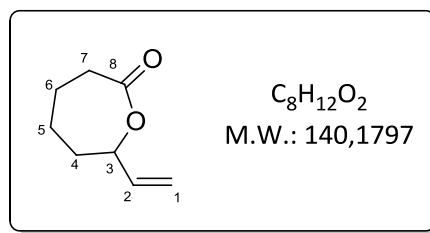
Note: Product unstable.¹⁹²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H₂), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H₁), 5.20 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.82-4.75 (m, 1H, H₃), 2.63-2.36 (m, 2H, H₆), 2.04-1.73 (m, 3H, 2H₅ + 1H₄), 1.74-1.50 (m, 1H, 1H₄).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹²

¹⁹¹ Birch, S. F.; Dean, R. A.; Hunter, N. J. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1390.

¹⁹² Lumbroso, A.; Abermil, N.; Breit, B. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 789.



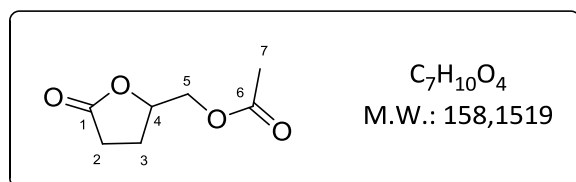
7-Vinyl-oxepan-2-one **325b**

Following **GP8** with oct-7-enoic acid **325a** (62 μ L, 0.4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with *n*-pentane: diethyl ether, 70: 30, to afford **325b** in 7% yield (4 mg, 0.03 mmol).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.90 (ddd, J = 17.2, 10.6, 5.8 Hz, 1H, H_2), 5.36 (dt, J = 17.2, 1.3, 1H, H_1), 5.18 (dt, J = 10.6, 1.2, 1H, H_1), 4.77-4.72 (m, 1H, H_3), 2.79-2.54 (m, 2H, CH_2), 2.07-1.87 (m, 3H, CH_2), 1.84-1.58 (m, 3H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 174.9 (C_8), 136.7 (C_2), 115.9 (C_1), 80.5 (C_3), 35.0 (CH_2), 34.9 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.8 (CH_2).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹²



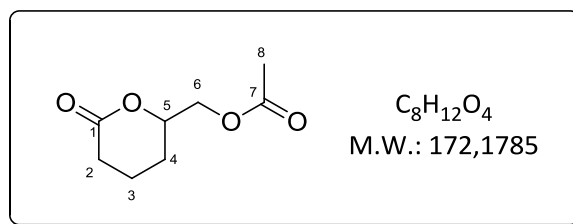
Dihydro-5-acetoxymethyl-2(3H)-furanone **321c**

Following **GP9** with pent-4-enoic acid **321a** (45 μ L, 0.4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with *n*-pentane: diethyl ether, 90:10, to afford **321c** in 59% yield (38 mg, 0.24 mmol).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.74-4.68 (m, 1H, H_4), 4.31 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H_5), 4.15 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H, H_5), 2.58 (ddd, J = 9.0, 7.3, 5.5 Hz, 2H, H_2), 2.53-2.36 (m, 1H, H_3), 2.10 (s, 3H, H_7), 2.09-1.98 (m, 1H, H_3).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹³

¹⁹³ Park, J. H.; Park, C. Y.; Song, H.S.; Huh, Y. S.; Kim, G.H.; Park, C. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 752.

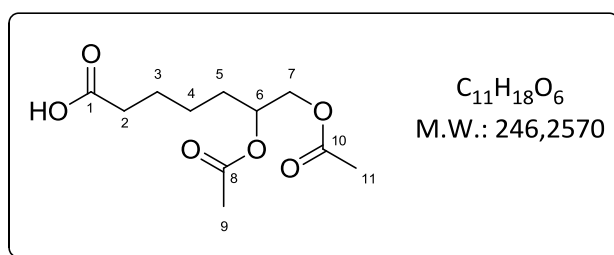


δ-acetyloxymethyl-δ-valerolactone **322c**

Following **GP9** with hex-5-enoic acid **322a** (100 μL, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with *n*-pentane: diethyl ether, 90:10, to afford **322c** in 41% yield (57 mg, 0.33 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.53-4.45 (m, 1H, H₅), 4.18 (dd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H, H₆), 4.12 (dd, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H, H₆), 2.74-2.30 (m, 2H, H₂), 2.04 (s, 3H, H₈), 2.00-1.70 (m, 3H, 2H₃+1H₄), 1.71-1.50 (m, 1H, 1H₄).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹⁴



6,7-Diacetoxy-heptanoic acid **323c**

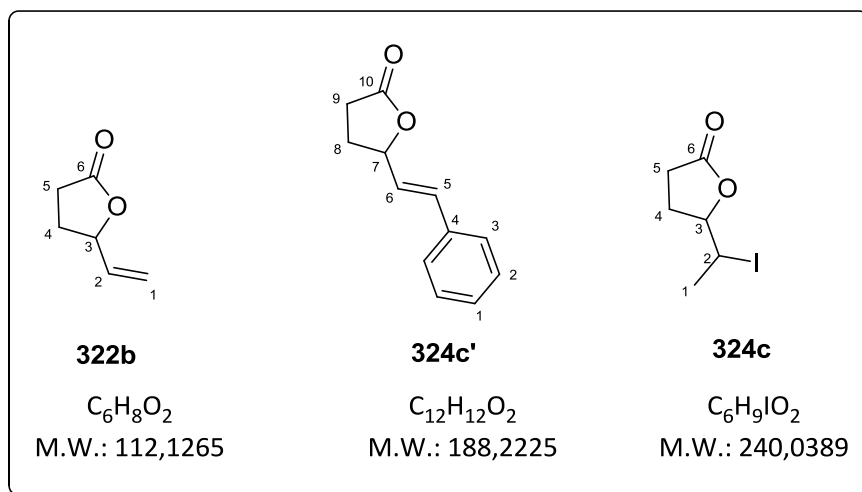
Following **GP9** with hept-6-enoic acid **323a** (54 μL, 0.4 mmol) with acetic acid as solvent instead of CH₂Cl₂. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with diethyl ether 100% to afford **323c** in 20% yield (21 mg, 0.08 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.34-4.85 (m, 1H, H₆), 4.21 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H, H₇), 4.02 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H, H₇), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₂), 1.70-1.54 (m, 4H, CH₂), 1.43-1.27 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.1 (C₁), 170.9 (C₈ or C₁₀), 170.8 (C₈ or C₁₀), 71.4 (C₆), 65.1 (C₇), 33.8 (CH₂), 30.5 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.5 (CH₂), 21.2 (C₉ or C₁₁), 20.9 (C₉ or C₁₁).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁵⁴

¹⁹⁴ Ha, H. J.; Park, Y.S.; Park, G. S. *Arkivoc*, **2001**, (i), 55.



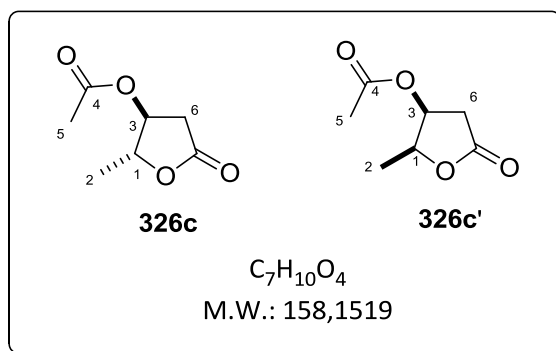
5-Vinyl-dihydro-furan-2-one (**322b**),
and
5-Styryl-dihydro-furan-2-one (**324c'**)
and
5-(1-iodo-ethyl)-dihydro-furan-2-one (**324c**)

Following **GP9** with hex-4-enoic acid **324a** (96 μ L, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with *n*-pentane:diethyl ether, 60:40 to afford 43 mg of an unseparable mixture of **322b** (12%), **324c'** (7%) and **324c** (11%). (crude ratio 25/50/25, respectively, Pure ratio: 40/37/23, respectively).

Yellow oil

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.52-7.15 (m, 5H, 5Har**324c'**), 6.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 1H₅**3e**), 6.21 (dd, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H, 1H₆**324c'**), 5.90 (ddd, J = 16.9, 10.5, 6.0 Hz, 1H, 1H₂**322b**), 5.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 1H₁**322b**), 5.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H, 1H₁**322b**), 5.14-5.07 (m, 1H, 1H₇**324c'**), 4.96-4.90 (m, 1H, 1H₃**322b**), 4.30-4.13 (m, 2H, 1H₂**324c**+1H₃**324c**), 2.74-2.31 (m, 5H, 2H₉**324c'**+ 2H₅**322b**+1H₄**322b**), 2.24-1.99 (m, 7H, 1H₄**322b**+ 2H₈**324c'**+2H₄**324c**+2H₅**324c**), 1.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3H₁**324c**).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 176.9 (C_6 **324c**), 176.3 (C_6 **322b**, C_{10} **324c'**), 135.6 (C_4 **324c'**), 135.5 (C_2 **322b**), 132.8 (C_5 **324c'**), 128.6 (CHar**324c'**), 128.3 (CHar**324c'**), 126.7 (CHar**324c'**), 126.4 (C_6 **324c'**), 117.4 (C_1 **322b**), 83.4 (C_3 **324c**), 80.7 (C_3 **322b**), 80.4 (C_7 **324c'**), 29.1 (C_9 **324c'**), 28.9 (C_5 **324c**), 28.8 (C_2 **324c**), 28.5 (C_4 **324c**), 28.2 (C_8 **324c'**), 28.0 (C_6 **322b**), 27.7(C_4 **322b**), 24.2 (C_1 **324c**)



Trans-dihydro-4-acetoxy-5-methyl-2 (3H)-furanone **326c**
and
Cis-dihydro-4-acetoxy-5-methyl-2 (3H)-furanone **326c'**

Following **GP9** with pent-3-enoic acid **326a** (82 μ L, 0.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with diethyl ether 100% to afford **326c** in 17% yield (21 mg, 0.13 mmol) and **326c'** in 4% yield (5 mg, 0.03 mmol).¹⁹⁵

data for **326c** :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.03 (dt, $J = 6.9, 2.0$ Hz, H_1), 4.61 (qd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, H_3), 2.95 (dd, $J = 18.6, 6.9$ Hz, H_6), 2.57 (dd, $J = 18.5, 2.3$ Hz, H_6), 2.10 (s, 3H, H_5), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_2).

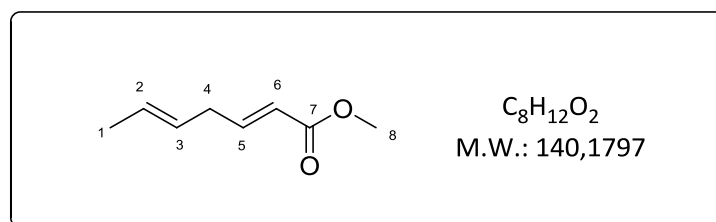
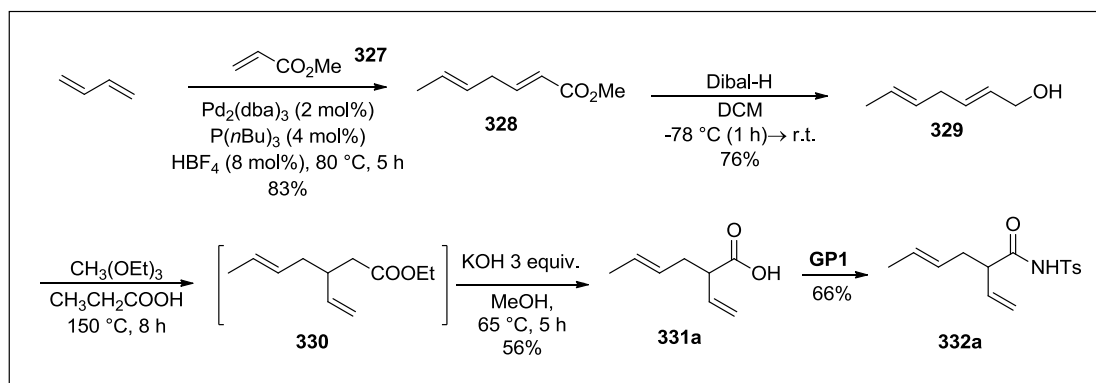
data for **326c'** :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.44 (ddd, $J = 5.9, 4.2, 1.4$ Hz, H_1), 4.70 (qd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, H_3), 2.89 (dd, $J = 18.2, 6.1$ Hz, H_6), 2.60 (dd, $J = 18.2, 1.4$ Hz, H_6), 2.12 (s, 3H, H_5), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_2).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹⁵

¹⁹⁵ The *trans* configuration (*erythro*) of **3e** and the *cis* configuration (*threo*) of **3e'** were clearly attributed with the $J_{3,4}$ coupling constants in the $^1\text{H NMR}$ spectra, and compared with the data reported in the literature, see: (a) Pakuiski, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 871. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7139.

III-A-3- Synthesis and analytical data of substrates 331a and 332a



(2E,5E)-Methyl hepta-2,5-dienoate **328**¹⁹⁶

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) chloroform adduct (160 mg, 0.15 mmol, 0.002 equiv), methyl acrylate (7 g, 80 mmol, 1 equiv), tri-*n*-butyl phosphine (80 μ L, 0.30 mmol, 0.004 equiv), and tetrafluoroboric acid (6.15 M in ether, 85 μ L, 0.60 mmol, 0.008 equiv) were charged in a thick walled glass vessel under argon atmosphere. The mixture was cooled at -78 °C and buta-1,3-diene (70 mL, 802 mmol, 10 equiv) was condensed into the vessel. The vessel was tightly sealed and the solution was allowed to stir at 80 °C for 5 hours. After cooling to -78 °C, the vessel was opened and the mixture was allowed to warm to room temperature, allowing the evaporation of any remaining buta-1,3-diene. The mixture was filtered through Celite and the remaining volatile materials were removed under reduced pressure. The residue was purified by passage through a short plug of silica gel to afford the ester **238** in 83% yield (9 g, 64 mmol).

Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (dt, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H, HC=), 5.87-5.76 (m, 1H, HC=), 5.54-5.39 (m, 2H, 2 HC=), 3.72 (s, 3H, H₈), 2.90-2.83 (m, 2H, H₄), 1.67 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 3H, H₁).

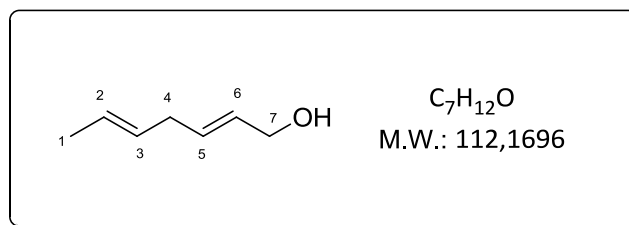
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C₇), 147.6 (HC=), 127.9 (HC=), 126.1 (HC=), 120.9 (HC=), 51.2 (C₈), 34.8 (C₄), 17.7 (C₁).

¹⁹⁶ Product synthesized by Vu Linh Ly during his master internship.

IR (cm⁻¹) ν : 2951, 1724, 1653, 1270.

HRMS m/z calcd. for C₈H₁₂NaO₂ [M+Na]⁺: 163.0729; found 163.0725.

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹⁷



(2*E*,5*E*)-Methyl hepta-2,5-dien-1-ol **329**

To a stirred solution of DIBAL-H (1 M in dichloromethane, 10 mL, 10 mmol, 3 equiv) was slowly added ester **328** (450 mg, 3.21 mmol, 1 equiv) at -78 °C under an argon atmosphere. After 1 hour stirring at -78 °C, the reaction was warmed to room temperature. When no more UV-active starting material remained (TLC monitoring) the reaction was treated with water, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (eluent: Pentane/Et₂O, 80/20) to afford alcohol **329** in 74% yield (265 mg, 2.36 mmol).

Light yellow oil

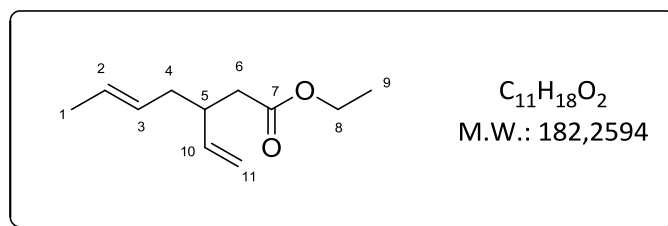
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.70-5.65 (m, 2H, 2 HC=), 5.46-5.43 (m, 2H, 2 HC=), 4.10 (d, J = 4.4 Hz, 2H, H₇), 2.78-2.64 (m, 2H, H₄), 1.66 (d, J = 4.5 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 131.6 (HC=), 129.4 (HC=), 128.7 (HC=), 126.2 (HC=), 63.6 (C₇), 35.2 (C₄), 17.8 (C₁).

IR (cm⁻¹) ν : 3322, 2923, 2865, 2358, 1667, 1437.

HRMS m/z calcd. for C₇H₁₂NaO [M+Na]⁺: 135.0780, found 135.0789.

¹⁹⁷ Beller, M.; Krotz, A.; Baumann, W. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 517.

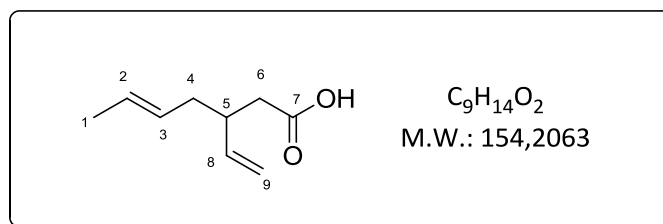


(5E)-Ethyl 3-vinylhept-5-enoate **330**

A mixture of alcohol **329** (500 mg, 4.45 mmol, 1 equiv), triethyl orthoacetate (5.4 mL, 29.4 mmol, 6.6 equiv), and propanoic acid (168 μ L, 2.25 mmol, 0.5 equiv) was stirred in a flask fitted with a Dean-Stark apparatus and a reflux condenser, at 150 °C for 8 h. The reaction was allowed to cool down to room temperature before diluting with Et₂O (10 mL), followed by 1N HCl solution (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ then concentrated under reduced pressure. The crude ester **330** was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.62 (ddd, J = 17.3, 10.3, 7.8 Hz, 1H, H₁₀), 5.38-5.26 (m, 2H, 2 HC=), 4.97-4.90 (m, 2H, 2 HC=), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₈), 2.55-2.46 (m, 1H, H₅), 2.35-2.13 (m, 2H, H₄ ou H₆), 2.02-1.97 (m, 2H, H₄ ou H₆), 1.58 (d, J = 4.8 Hz, 3H, H₁), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (C₇), 140.6 (C₁₀), 128.0 (C₂ ou C₃), 127.1 (C₂ ou C₃), 114.4 (C₁₁), 60.0 (C₈), 40. (C₅), 38.8 (C₄ ou C₆), 37.5 (C₄ ou C₆), 17.7 (C₁), 14.1 (C₉).



(5E)-3-Vinylhept-5-enoic acid **331a**

Crude ester **330** was dissolved in MeOH (15 mL) and KOH (741 mg, 13.35 mmol, 3.0 equiv) was added. The mixture was refluxed for 5 h. MeOH was then removed under reduced pressure and the crude oily residue was dissolved in Et₂O (30 mL) and washed with a saturated solution of NaHCO₃ (ca 30 mL). The aqueous layer was further extracted with Et₂O (3 x 25 mL), acidified with 2N HCl to pH~1 and extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 3-vinylhept-5-enoic acid **331a** in 56% yield (2 steps) (384 mg, 2.5 mmol)

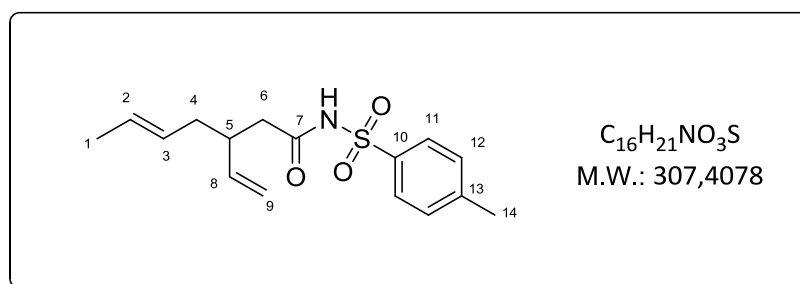
Colorless oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 5.77-5.65 (m, 1H, H₈), 5.50-5.33 (m, 2H, H₂ + H₃ or H₉), 5.07-5.00 (m, 2H, H₂ + H₃ or H₉), 2.65-2.54 (m, 1H, H₅), 2.49-2.38 (m, 1H, H₄ or H₆), 2.33-2.25 (m, 1H, H₄ or H₆), 2.15-2.06 (m, 2H, H₄ or H₆), 1.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 179.0 (C₇), 140.5 (C₈), 128.0 (C₂ ou C₃), 127.6 (C₂ ou C₃), 114.9 (C₉), 39.7 (C₅), 38.6 (C₄ ou C₆), 37.6 (C₄ ou C₆), 17.9 (C₁).

IR (cm⁻¹) v: 2922, 1705, 1415, 1265.

HRMS (ESI) m/z calculated for C₉H₁₄NaO₂ [M+Na]⁺: 177.0886, found 177.0879.



(5E)-N-tosyl-3-vinylhept-5-en-amide **332a**

Prepared according to **GP1** from (E)-3-vinylhept-5-enoic acid **331a** (200 mg, 1.3 mmol) and tosyl isocyanate (0.25 mL, 1.6 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **332a** in 66 % yield (264 mg, 0.86 mmol).

Colorless oil

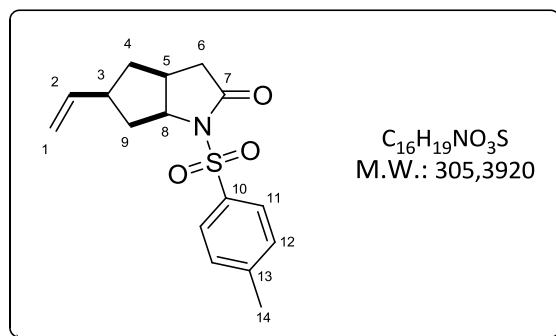
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (br s, 1H, NH), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₂), 5.57 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.9 Hz, 1H, H₈), 5.38-5.32 (m, 1H, H₉), 5.29-5.21 (m, 1H, H₉), 4.92-4.86 (m, 2H, H₂ + H₃), 2.55-2.46 (m, 1H, H₅), 2.44 (s, 3H, H₁₄), 2.34 (dd, *J* = 15.0, 5.6 Hz, 1H, H₄ or H₆), 2.16 (dd, *J* = 15.0, 8.8, 8.4 Hz, 1H, H₄ or H₆), 2.05-1.95 (m, 2H, H₄ or H₆), 1.59 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (C₇), 145.0 (C_{quat}ar), 139.9 (C₈), 135.6 (C_{quat}ar), 129.5 (CH ar), 128.3 (CH ar), 127.8 (C₂ ou C₃), 127.6 (C₂ ou C₃), 115.5 (C₉), 40.8 (C₄ ou C₆), 39.9 (C₅), 37.4 (C₄ ou C₆), 21.6 (C₁₄), 17.8 (C₁).

IR (cm⁻¹) v: 3233, 2917, 1693, 1436, 1163.

HRMS m/z calculated for C₁₆H₂₁NNaO₃S [M+Na]⁺: 330.11398, found 330.11344.

III-A-4- Analytical data of products 331b and 332b



(3aS,5S,6aS)-1-Tosyl-5-vinylhexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one **332b**

Following **GP5** with **332a** (99 mg, 0.37 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **332b** in 10% yield (10 mg, 0.04 mmol).

Following **GP5** with **332a** (39 mg, 0.125 mmol) using 26 mol% of Pd(OAc)₂. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **332b** in 39% yield (15 mg, 0.05 mmol).

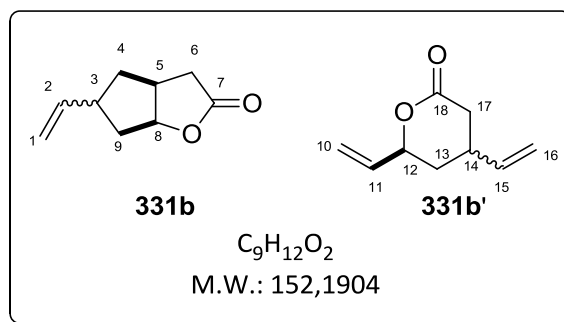
Following **GP6** with **332a** (36 mg, 0.12 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **332b** in 40% yield (15 mg, 0.05 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₂), 5.73 (ddd, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H₁), 5.05-4.97 (m, 2H, H₂), 4.69 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H₈), 2.90-2.81 (m, 1H, H₅), 2.70 (dd, J = 18.4, 11.0 Hz, 1H, H₆), 2.67-2.57 (m, 1H, H₃), 2.43 (s, 3H, H₁₄), 2.38 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H, H₉), 2.21 (dd, J = 18.3, 5.1 Hz, 1H, H₆), 1.80 (ddd, J = 14.3, 10.9, 6.8 Hz, 1H, H₉), 1.68-1.64 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.8 (C₇), 145.0 (C₁₀), 139.6 (C₂), 135.8 (C₁₃), 129.5 (C₁₂), 128.4 (C₁₁), 114.6 (C₁), 64.5 (C₈), 40.5 (C₃), 40.4 (C₉), 39.7 (C₄), 38.6 (C₆), 33.9 (C₅), 21.7 (C₁₄).

IR (cm⁻¹) ν : 3073, 1728, 1354, 1164.

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₆H₁₉ NaNO₃S [M+Na]⁺: 328.0978, found 328.0977.



5-vinylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (two diastereoisomers) **331b**
and
4,6-divinyltetrahydro-2H-pyran-2-one **331b'**

Following **GP9** with (*E*)-3-vinylhept-5-enoic acid **331a** (50 mg, 0.32 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with *n*-pentane:diethyl ether, 70:30 to afford 30% yield of **331b** (15 mg, 0.10 mmol) and 17% yield of **331b'** (9 mg, 0.06 mmol). (Pure ratio: 1/1,7 respectively)

Analytical Data for Compound 331b¹⁹⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.93-5.66 (m, 2H, H₁₁ and H₁₅), 5.40-5.21 (m, 2H, H₁₀ and/or H₁₆), 5.15-5.02 (m, 2H, H₁₀ and/or H₁₆), 4.98-4.93 (m, 0.35H, 1H diaA, H₁₂), 4.82-4.74 (m, 0.65H, 1H diaB, H₁₂), 2.79-2.61 (m, 2H, H₁₄ and H₁₇ DiaA and B), 2.46-2.38 (m, 0.35H, 1H diaA, H₁₇), 2.30-2.21 (m, 0.65H, 1H diaB, H₁₇), 2.10-2.02 (m, 0.65H, 1H diaB, H₁₃), 1.96-1.91 (m, 0.70H, 2H diaA, H₁₃), 1.56-1.43 (m, 0.65H, 1H diaB, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.7 (C₁₈), 170.3 (C₁₈), 139.6 (C₁₁ or C₁₅), 139.4 (C₁₁ or C₁₅), 136.1 (C₁₁ or C₁₅), 135.9 (C₁₁ or C₁₅), 117.1 (C₁₀ or C₁₆), 115.4 (C₁₀ or C₁₆), 115.1 (C₁₀ or C₁₆), 80.4 (C₁₂), 77.6 (C₁₂), 35.5 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.8 (CH₂), 33.1 (CH₂), 32.1 (C₁₄).

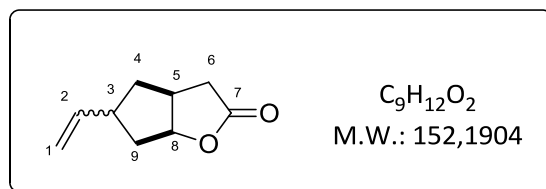
Analytical Data for Compound 331b'

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.81-5.60 (m, 1H, H₂), 5.11-4.75 (m, 3H, H₁ and H₈), 3.07-2.75 (m, 3H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.74-1.49 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.8, 177.2, 140.3, 139.7, 114.8, 114.5, 86.1, 85.7, 43.6, 40.7, 40.1, 40.1, 39.2, 39.1, 37.4, 36.5, 35.4.

¹⁹⁸ Given the complexity of the ¹H NMR spectrum of the crude product, we were not able to determine the diastereomeric ratios for compounds **5** and **6**. However, on the pure isolated **6**, we could calculate (¹H NMR) a diastereomeric ratio of 1,2/1.

The all *syn* diastereoisomer of the bicyclic compound **331b** was obtained pure after preparative HPLC separation and was characterized with a Bruker AVANCE 600 MHz spectrometer. The all *syn* relative configuration was established by NOESY correlations.



1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.80-5.67 (m, 1H, H_2), 5.11-4.96 (m, 3H, H_1+H_8), 3.05-2.95 (m, 1H, H_5), 2.85 (dd, $J = 18.6, 10.7$ Hz, 1H, H_6), 2.79-2.68 (m, 1H, H_3), 2.31 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H, H_6), 2.20 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H, H_4 and/or H_9), 1.73-1.69 (m, 2H, H_4 and/or H_9), 1.60-1.51 (m, 1H, H_4 and/or H_9).

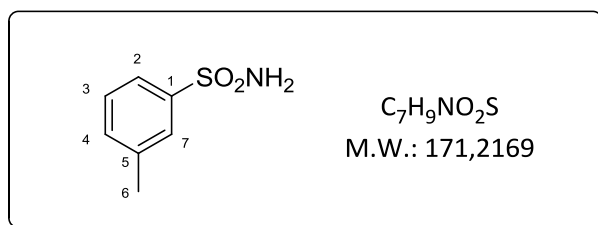
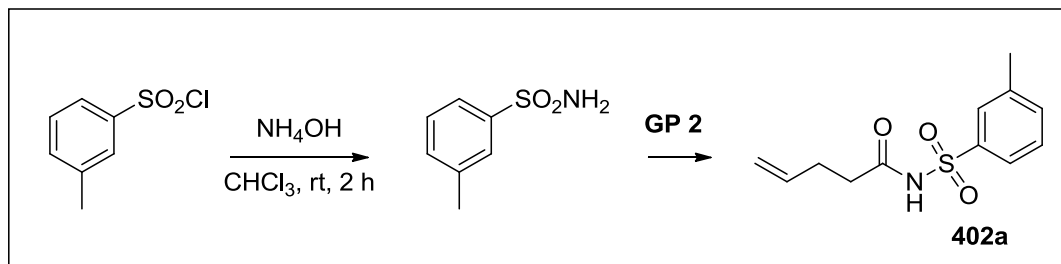
^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (C_7), 139.8 (C_2), 114.9 (C_1), 86.1 (C_8), 40.7 (C_3), 40.2 (C_4 or C_9), 40.1 (C_4 or C_9), 37.5 (C_5), 36.5 (C_6).

IR (cm^{-1}) 3079, 2964, 1769, 1418, 1297, 1170.

HRMS (ESI) m/z calculated $C_9H_{12}NaO_2$ [$M+Na$] $^+$: 175.0730, found 175.0736.

III-B- Analytical data of compounds relating to Chapter V

III-B-1- Analytical data of substrates 402a-423a



m-Toluenesulfonamide

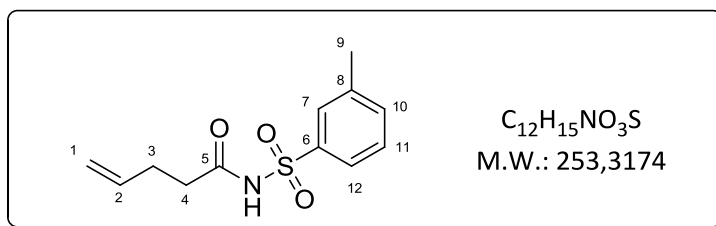
m-Toluenesulfonyl chloride (191 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CHCl_3 (1.5 mL) and added dropwise to a concentrated aqueous NH_3 solution (0.7 mL, 28%, 5 mmol, 5 equiv). The resulting biphasic solution was stirred at room temperature for 2 hours. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated. *m*-Toluenesulfonamide was obtained in a quantitative yield (180 mg, 1 mmol) and was directly used without purification.

White solid

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75-7.72 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_7$), 7.40-7.39 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 4.94 (br s, 2H, NH_2), 2.42 (s, 3H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 141.9 (C_1), 139.6 (C_5), 133.7 (C_4), 129.2 (C_3), 126.9 (C_7), 123.6 (C_2), 21.5 (C_6).

Commercially available product.



N-(*m*-tolylsulfonyl)pent-4-enamide **402a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.10 mL, 1 mmol) and *m*-toluenesulfonamide (180 mg, 1 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **402a** was obtained in quantitative yield (251 mg, 0.99 mmol).

White solid

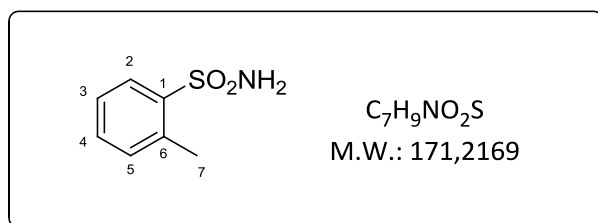
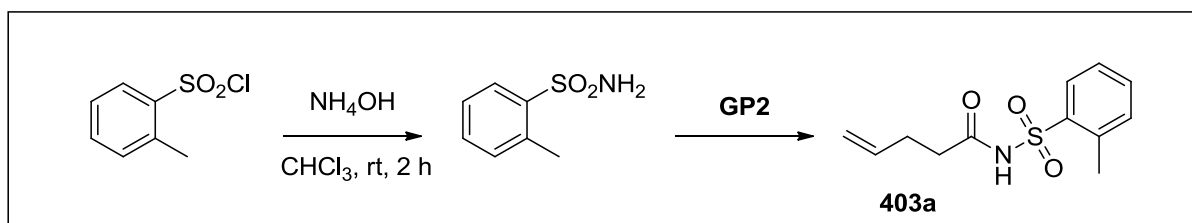
mp : 63 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.87-7.84 (m, 2H, Har), 7.45-7.43 (m, 2H, Har), 5.71 (ddt, $J = 16.5$, 10.2, 6.2 Hz, 1H, H_2), 5.00-4.94 (m, 2H, H_1), 2.44 (s, 3H, H_9), 2.43-2.30 (m, 4H, H_{3+H_4}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.4 (C_5), 139.5 (C_6), 138.5 (C_8), 135.9 (C_2), 135.0 (CH ar), 129.0 (CH ar), 128.6 (CH ar), 125.5 (CH ar), 116.4 (C_1), 36.0 (C_4), 28.3 (C_3), 21.5 (C_9).

IR (cm^{-1}) v: 3239, 2922, 1698, 1439, 1342, 1172, 1141, 1084.

HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{15}NO_3\text{SNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 276.0665. Found 276.0669.



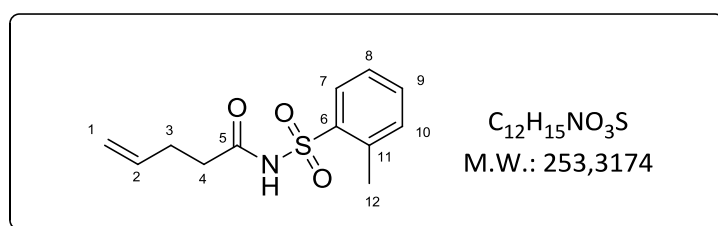
o-Toluenesulfonamide

o-Toluenesulfonyl chloride (0.15 mL, 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (1.5 mL) and added dropwise to a concentrated aqueous NH₃ solution (0.7 mL, 28%, 5 mmol, 5 equiv). The resulting biphasic solution was stirred at room temperature for 2 hours. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated. *o*-Toluenesulfonamide was obtained in a quantitative yield (180 mg, 1 mmol) and was directly used without purification.

White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₂), 7.47 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₃ + H₄), 4.80 (br s, 2H, NH₂), 2.69 (s, 3H, H₇).

Commercially available product.



N-(*o*-tolylsulfonyl)pent-4-enamide **403a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.10 mL, 1 mmol) and *o*-toluenesulfonamide (180 mg, 1 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **403a** was obtained in 87% yield (230 mg, 0.91 mmol).

White solid

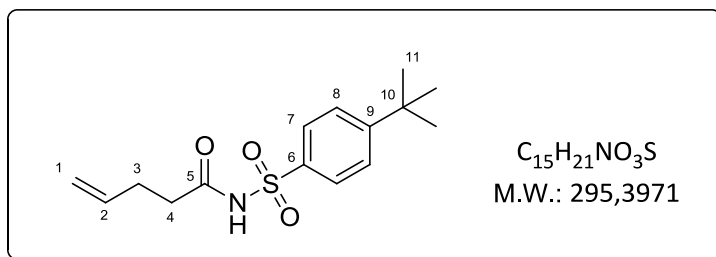
mp : 78 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.16 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.53 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₉), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₈), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₀), 5.71 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.4 Hz, 1H, H₂), 5.00-4.95 (m, 2H, H₁), 2.67 (s, 3H, H₁₂), 2.43-2.39 (m, 2H, H₄), 2.33-2.27 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.5 (C₅), 137.7 (C₆), 136.7 (C₁₁), 135.9 (C₂), 134.2 (C₉), 132.7 (C₁₀), 131.3 (C₇), 126.6 (C₈), 116.4 (C₁), 35.4 (C₄), 28.2 (C₃), 20.5 (C₁₂).

IR (cm⁻¹) v: 3238, 2925, 1724, 1694, 1442, 1338, 1176, 1129, 1063.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₅NO₃SNa [M+Na]⁺: 276.0665. Found 276.0668.



N-((4-(*tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **404a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (533 mg, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **404a** was obtained in quantitative yield (756 mg, 2.5 mmol).

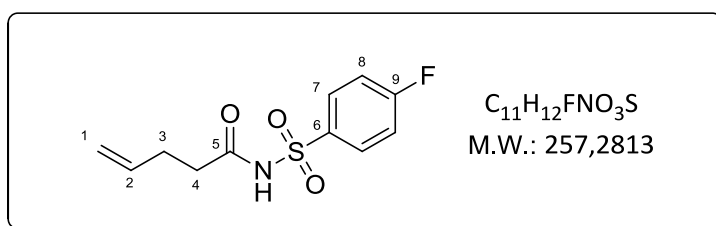
Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.35 (br, 1H, NH), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Har), 5.77-5.67 (m, 1H, H₂), 5.00-4.95 (m, 2H, H₁), 2.40-2.36 (m, 2H, H₄), 2.32-2.28 (m, 2H, H₃), 1.35 (s, 9H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.1 (C₅), 158.2 (C₉), 135.9 (C₂), 135.6 (C₆), 128.3 (C₈), 126.2 (C₇), 116.5 (C₁), 35.6 (C₄), 35.5 (C₁₀), 31.2 (C₁₁), 28.3 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3079, 2966, 2907, 1728, 1690, 1595, 1435, 1178, 1139.

HRMS *m/z* calcd for C₃₀H₄₂N₂O₆S₂Na [2M+Na]⁺: 613.2376. Found 613.2381.



N-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **405a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.50 mL, 5 mmol) and 4-fluorobenzenesulfonamide (876 mg, 5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **405a** in 63% yield (812 mg, 3.2 mmol).

White solid

mp : 75 °C.

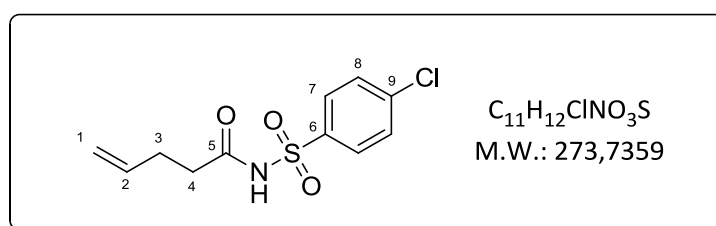
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.30 (br s, 1H, NH), 8.11-8.08 (m, 2H, H₇), 7.25-7.20 (m, 2H, H₈), 5.77-5.67 (m, 1H, H₂), 5.02-5.00 (m, 1H, H₁), 4.98-4.97 (m, 1H, H₁), 2.39-2.29 (m, 4H, H_{3+H₄}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.9 (C₅), 166.1 (d, J_{C-F} = 257.1 Hz, C₉), 135.7 (C₂), 134.5 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, C₆), 131.6 (d, J_{C-F} = 9.7 Hz, C₇), 116.7 (C₁), 116.5 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz, C₈), 35.7 (C₄), 28.3 (C₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 102.51.

IR (cm⁻¹) v: 3245, 3080, 1691, 1442, 1344, 1241, 1182, 1086.

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₂FNO₃Na [M+Na]⁺: 280.0414. Found 280.0407.



N-((4-chlorophenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **406a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and 4-chlorobenzenesulfonamide (480 mg, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **406a** was obtained in 72% yield (500 mg, 1.8 mmol).

White solid

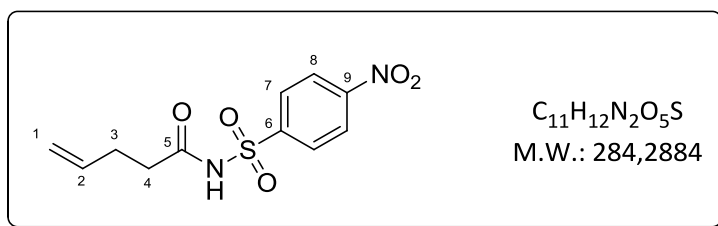
mp : 97 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.66 (br s, 1H, NH), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 5.72 (ddt, *J* = 16.1, 10.8, 6.4 Hz, 1H, H₂), 5.02-4.97 (m, 2H, H₁), 2.39-2.30 (m, 4H, H_{3+H₄}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.1 (C₅), 141.0 (C_{quat}ar), 137.0 (C_{quat}ar), 135.7 (C₂), 130.0 (CH ar), 129.5 (CH ar), 116.7 (C₁), 35.7 (C₄), 28.3 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3095, 2982, 1727, 1586, 1477, 1185, 1135.

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₂ClNO₃SLi [M+Li]⁺: 280.0381. Found 280.0372



N-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **407a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonamide (505 mg, 2.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **407a** in quantitative yield (710 mg, 2.5 mmol).

Yellow solid

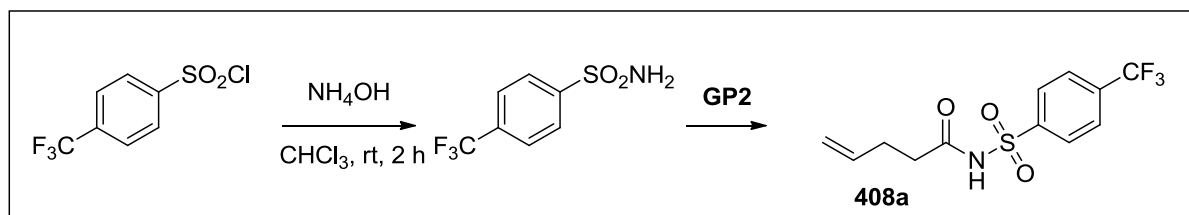
mp : 144 °C

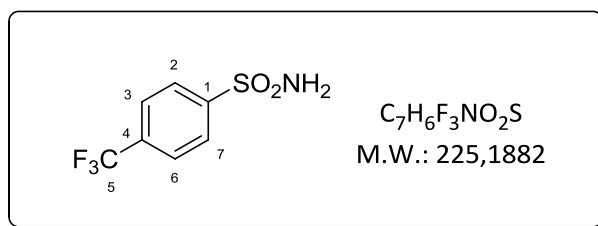
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ (ppm) 12.42 (br, 1H, NH), 8.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₈), 5.68 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.4 Hz, 1H, H₂), 4.94-4.87 (m, 2H, H₁), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₄), 2.18-2.13 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*⁶): δ (ppm) 171.2 (C₅), 150.2 (C_{quat}ar), 144.5 (C_{quat}ar), 136.5 (C₂), 129.2 (CH ar), 124.4 (CH ar), 115.5 (C₁), 34.5 (C₄), 27.7 (C₃).

IR (cm⁻¹) *v*: 3070, 1535, 1403, 1350, 1137, 850.

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²





4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

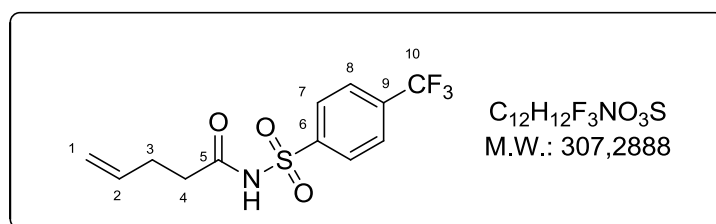
4-(Trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (387 mg, 1.6 mmol, 1 equiv) was dissolved in CHCl₃ (2.5 mL) and added dropwise to a concentrated aqueous NH₃ solution (1.12 mL, 28%, 8 mmol, 5 equiv.). The resulting biphasic solution was stirred at room temperature for 2 hours. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated. 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide was obtained in 56% yield (200 mg, 0.9 mmol) and was directly used without purification.

White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Har), 4.90 (br s, 2H, NH₂).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 63.2.

Commercially available product.



N-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **408a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.1 mL, 1 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (200 mg, 0.9 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **408a** was obtained in quantitative yield (275 mg, 0.9 mmol).

Pale yellow solid

mp : 126 °C

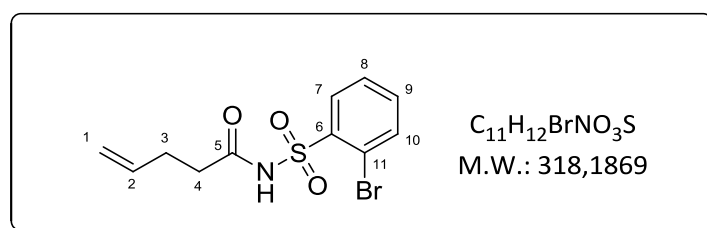
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Har), 5.51 (ddt, *J* = 15.6, 10.5, 6.2 Hz, 1H, H₂), 5.00-4.96 (m, 2H, H₁), 2.41-2.31 (m, 4H, H₃+H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4 (C₅), 142.1 (C₆), 135.8 (q, *J*_{C-F} = 33.4 Hz, C₉), 135.7 (C₂), 129.2 (C₇), 126.3 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz, C₈), 123.2 (q, *J*_{C-F} = 273.0 Hz, C₁₀), 116.7 (C₁), 35.7 (C₄), 28.2 (C₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 63.3.

IR (cm⁻¹) *v*: 3242, 2984, 1702, 1439, 1406, 1322, 1173, 1133, 1063.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂F₃NO₃SNa [M+Na]⁺: 330.0382; found 330.0392.



N-((2-bromophenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **409a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.29 mL, 2.9 mmol) and 2-bromobenzenesulfonamide (685 mg, 2.9 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **409a** was obtained in 48% yield (450 mg, 1.4 mmol).

White solid

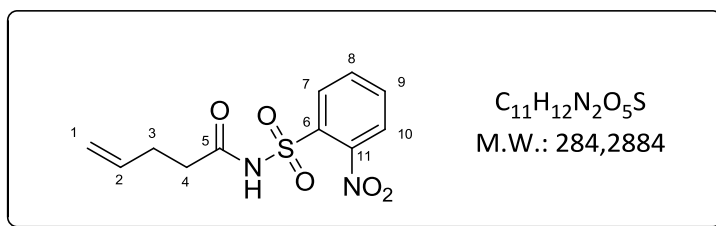
mp : 86 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.32 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.75 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.51 (m, 2H, H₈ + H₉), 5.73 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.4 Hz, 1H, H₂), 5.03-4.97 (m, 2H, H₁), 2.44-2.41 (m, 2H, H₄), 2.35-2.31 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.3 (C₅), 137.8 (C_{quat}ar), 135.9 (C₂), 135.4 (CH ar), 135.0 (CH ar), 133.5 (CH ar), 128.1 (CH ar), 120.1 (C_{quat}ar), 116.5 (C₁), 35.6 (C₄), 28.2 (C₃).

IR (cm⁻¹) *v*: 3245, 3079, 2980, 1728, 1690, 1459, 1345, 1182, 1123, 1097, 1028.

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₂BrNO₃SNa [M+Na]⁺: 339.9613. Found 339.9625.



N-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pent-4-enamide **410a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and 2-nitrobenzenesulfonamide (505 mg, 2.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **410a** in 46% yield (325 mg, 1.1 mmol).

White solid

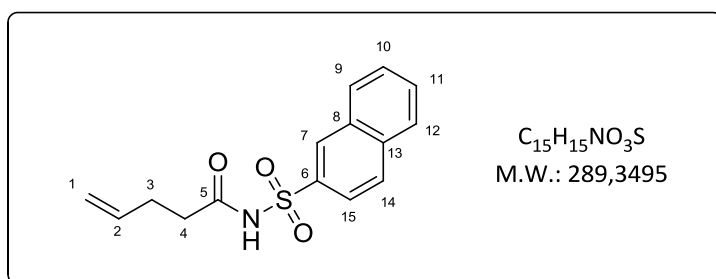
mp : 101 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.46 (br s, 1H, NH), 8.44-8.41 (m, 1H, Har), 7.84-7.79 (m, 3H, Har), 5.76 (ddt, *J* = 16.7, 10.3, 6.4 Hz, 1H, H₂), 5.06-4.98 (m, 2H, H₁), 2.49-2.45 (m, 2H, H₄), 2.40-2.34 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2 (C₅), 148.3 (C_{quat}ar), 135.7 (C₂), 135.1 (CH ar), 134.0 (CH ar), 132.8 (CH ar), 131.9 (q_{uat}ar), 125.1 (CH ar), 116.7 (C₂), 35.9 (C₄), 28.2 (C₃).

IR (cm⁻¹) *v*: 3105, 2360, 1731, 1543, 1428, 1363, 1183.

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₂N₂O₅SNa [M+Na]⁺: 307.0365. Found 307.0359.



N-(naphthalen-2-ylsulfonyl)pent-4-enamide **411a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.15 mL, 1.5 mmol) and naphthalene-2-sulfonamide (300 mg, 1.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **411a** was obtained in 72% yield (300 mg, 1.04 mmol).

White solid

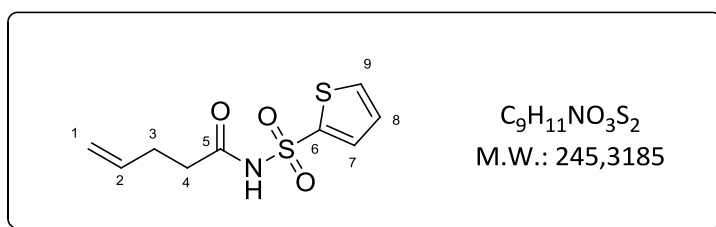
mp : 90 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.67 (s, 1H, H_7), 8.01-7.89 (m, 4H, Har), 7.63-7.61 (m, 2H, Har), 5.68 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.2$ Hz, 1H, H_2), 4.97-4.89 (m, 2H, H_1), 2.39-2.27 (m, 4H, H_3, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.7 (C_5), 135.9 (C_2), 135.6 (C_{quat} ar), 132.1 (C_{quat} ar), 130.6 ($\text{C}_7 + \text{C}_{\text{quat}}$ ar), 129.8 (CH ar), 129.6 (CH ar), 129.4 (CH ar), 128.0 (CH ar), 127.8 (CH ar), 122.8 (CH ar), 116.4 (C_1), 35.8 (C_4), 28.3 (C_3).

IR (cm^{-1}) v: 3245, 3058, 1728, 1445, 1346, 1175, 1158, 1073.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 312.0670. Found 312.0677.



N-(thiophen-2-ylsulfonyl)pent-4-enamide **412a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and 2-thiophenesulfonamide (416 mg, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **412a** was obtained in 49% yield (300 mg, 1.22 mmol).

White solid

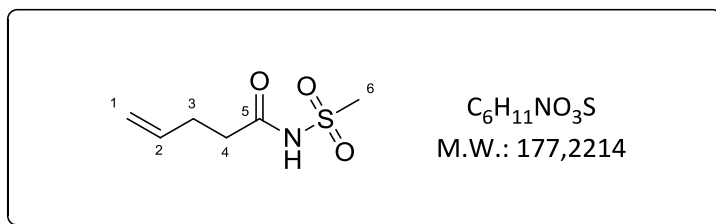
mp : 103 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.58 (br s, 1H, NH), 7.90 (dd, $J = 3.8, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 7.70 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.13 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H, H_8), 5.74 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.2$ Hz, 1H, H_2), 5.03-4.98 (m, 2H, H_1), 2.44-2.34 (m, 4H, H_3, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.2 (C_5), 138.8 (C_6), 135.8 (C_2), 135.4 (C_7), 134.2 (C_9), 127.6 (C_8), 116.6 (C_1), 35.7 (C_4), 28.3 (C_3).

IR (cm^{-1}) v: 3262, 3080, 1690, 1443, 1402, 1344, 1175.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 268.0073. Found 268.0072.



N-(methylsulfonyl)pent-4-enamide **413a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and methanesulfonamide (240 mg, 2.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 1:1 to afford **413a** in quantitative yield (440 mg, 2.5 mmol).

White solid

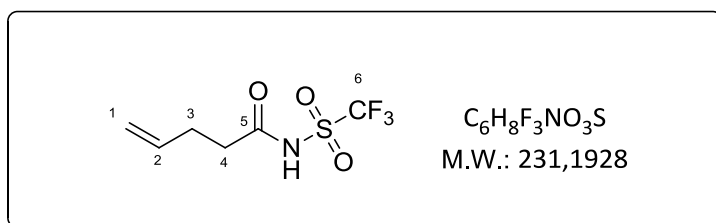
mp : 84 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.74 (br, 1H, NH), 5.86-5.77 (m, 1H, H₂), 5.11-5.03 (m, 2H, H₁), 3.29 (s, 3H, H₆), 2.44-2.41 (m, 4H, H₃+H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.7 (C₅), 135.9 (C₂), 116.6 (C₁), 41.7 (C₆), 35.7 (C₄), 28.4 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3236, 2359, 1720, 1689, 1449, 1323, 1175, 1136.

HRMS *m/z* calcd for C₆H₁₁NO₃SNa [M+Na]⁺: 200.0352. Found 200.0353.



N-((trifluoromethyl)sulfonyl)pent-4-enamide **414a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.20 mL, 2 mmol) and trifluoromethanesulfonamide (298 mg, 2 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **414a** was obtained in 48% yield (210 mg, 0.9 mmol).

White solid

mp : 66 °C

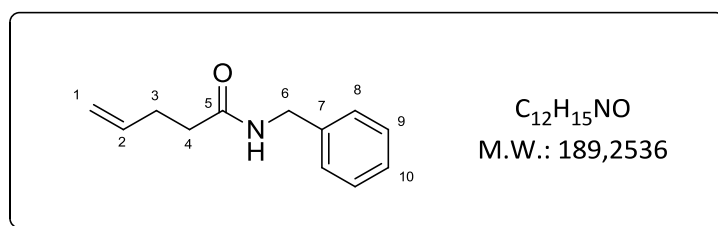
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.81 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.15-5.09 (m, 2H, H₁), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₄), 2.48-2.42 (m, 2H, H₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 76.13.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.6 (C₅), 134.4 (C₂), 118.3 (q, *J*_{C-F} = 321.6 Hz, C₆), 116.2 (C₁), 34.6 (C₄), 27.0 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3095, 2360, 1722, 1465, 1389, 1220, 1130.

HRMS *m/z* calcd for C₆H₈F₃NO₃Na [M+Na]⁺: 254.0075. Found 254.0069.



N-benzylpent-4-enamide **415a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol), and benzylamine (0.27 mL, 2.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 60:40 to afford **415a** in 84% yield (398 mg, 2.1 mmol).

White solid

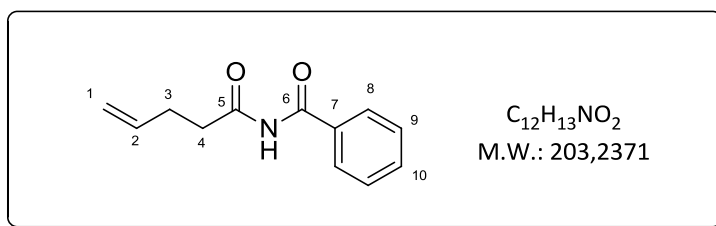
mp : 43 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.29-7.19 (m, 5H, H₈+H₉+H₁₀), 5.80-5.72 (m, 2H, H₂ + NH), 5.03-4.94 (m, 2H, H₁), 4.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₆), 2.39-2.33 (m, 2H, H₄), 2.26-2.23 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.2 (C₅), 138.4 (C₇), 137.1 (C₂), 128.8 (CH ar), 128.0 (CH ar), 127.6 (C₁₀), 115.8 (C₁), 43.8 (C₆), 36.0 (C₄), 29.7 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3273, 1647, 1546, 1454.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₅NONa [M+Na]⁺ : 212.1046. Found 212.1046.



N-(pent-4-enoyl)benzamide **416a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.25 mL, 2.5 mmol) and benzamide (363 mg, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **416a** was obtained in 88% yield (450 mg, 2.2 mmol).

White solid

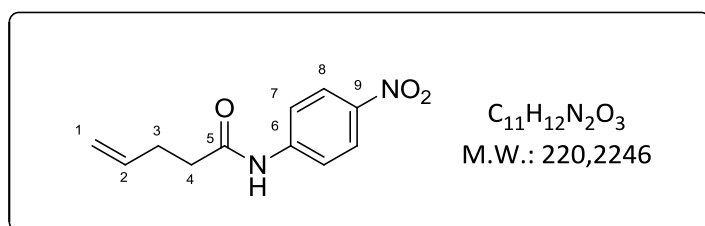
mp : 82 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.42 (br s, 1H, NH), 7.94-7.91 (m, 2H, H₈), 7.62-7.56 (m, 1H, H₁₀), 7.51-7.46 (m, 2H, H₉), 5.89 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H₂), 5.09 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, H₁), 5.02 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, H₁), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₄), 2.49-2.42 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.5 (C=O), 165.6 (C=O), 137.0 (C₂), 133.4 (C₁₀), 133.0 (C₇), 129.2 (CH ar), 127.7 (CH ar), 115.7 (C₁), 37.0 (C₄), 28.2 (C₃).

IR (cm⁻¹) *v*: 3294, 1710, 1679, 1468, 1317, 1241, 1183.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺: 226.0838. Found 226.0846.



N-(4-nitrophenyl)pent-4-enamide **418a**

Prepared according to **GP1** from pent-4-enoic acid (1.0 mL, 10 mmol) and 4-nitrophenyl isocyanate **417** (1.01 g, 6.8 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **418a** in 63% yield (950 mg, 4.3 mmol).

Yellow solid

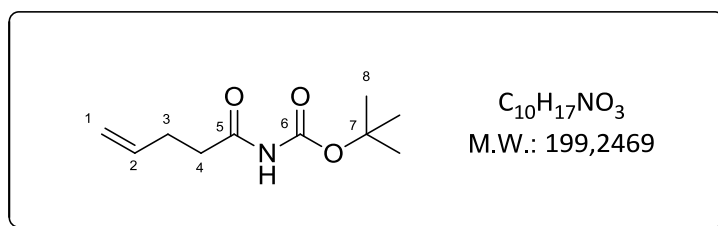
mp : 120 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm) 10.55 (br s, 1H, NH), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, Har), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Har), 5.89 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.3 Hz, 1H, H₂), 5.14-5.00 (m, 2H, H₁), 2.54-2.50 (m, 2H, H₄), 2.40-2.34 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (76 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm) 171.5 (C₅), 145.3 (C_{quat}ar), 142.0 (C_{quat}ar), 137.3 (C₂), 124.9 (CH ar), 118.6 (CH ar), 115.3 (C₁), 35.6 (C₄), 28.7 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3354, 1704, 1493, 1408, 1329, 1269, 1253, 1158, 1109.

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₃Na [M+Na]⁺: 243.0740; found 243.0737.



Tert-butyl pent-4-enoylcarbamate **421a**

To a solution of *tert*-butylcarbamate **419** (280 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) and NaH (240 mg (60% in mineral oil), 6 mmol, 3 equiv) in THF (20 mL) was added dropwise ethyl 4-pentenoate **420** (0.27 mL, 2 mmol, 1 equiv). The solution was stirred over night at room temperature. The reaction was hydrolyzed by addition of saturated solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous layer was separated from the organic one and extracted with Et₂O (2 x 15 mL). the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 afforded **421a** in 89% (355 mg, 1.78 mmol) yield.

White solid

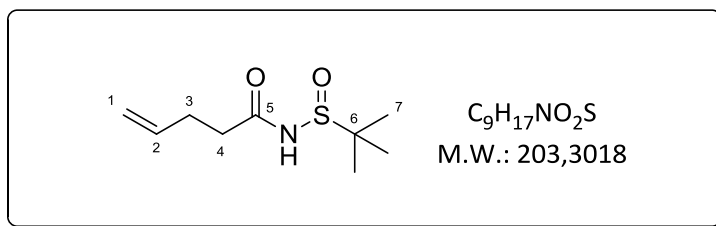
mp: 52 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43 (br s, 1H, NH), 5.98-5.80 (m, 1H, H₂), 5.10-4.97 (m, 2H, H₁), 2.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₄), 2.43-2.37 (m, 2H, H₃), 1.48 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.2 (C₅), 150.6 (C₆), 137.0 (C₂), 115.6 (C₁), 82.6 (C₇), 35.5 (C₄), 28.3 (C₃), 28.1 (C₈).

IR (cm⁻¹) ν: 3282, 2934, 1757, 1691, 1498, 1369, 1228, 1147.

HRMS *m/z* calcd for C₁₀H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺: 222.1100. Found 222.1101.



N-(*tert*-butylsulfinyl)pent-4-enamide **423a**

Under argon atmosphere at $-35\text{ }^\circ\text{C}$, *n*BuLi (1.4 M in hexanes, 1.47 mL, 2.06 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a solution of *tert*butylsulfinamide **422** (250 mg, 2.06 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL). After stirring for 30 minutes, the resulting mixture was allowed to warm up to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and ethyl-4-pentenoate **420** (0.55 mL, 4.12 mmol, 2 equiv) was added dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. 600 mg of Gaubert salt ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) were added. The resulting solution was filtered, washed with DCM and concentrated. Purification by column chromatography (eluent : cyclohexane/EtOAc 30:70) afforded 306 mg (1.51 mmol, 73 %) of the desired **423a**.

White solid

mp : $72\text{ }^\circ\text{C}$

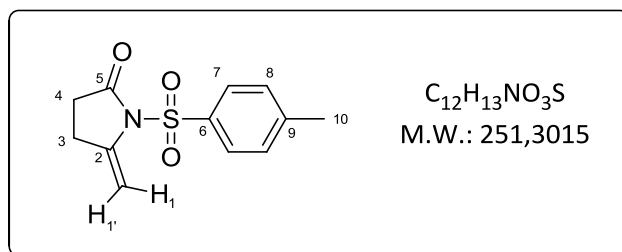
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.58 (br s, 1H, NH), 5.86 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.3\text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.16-5.06 (m, 2H, H_1), 2.55-2.44 (m, 4H, $\text{H}_3 + \text{H}_4$), 1.30 (s, 9H, H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 173.9 (C_5), 136.4 (C_2), 116.2 (C_1), 57.3 (C_6), 35.5 (C_4), 28.8 (C_3), 22.1 (C_7).

IR (cm^{-1}) ν : 3106, 2969, 1699, 1643, 1448, 1432, 1391, 1149, 1055.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 226.0872. Found 226.0871.

III-B-2- Analytical data of products 401b-416b



5-Methylene-1-tosylpyrrolidin-2-one **401b**

Following **GP10** with **401a** (127 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **401b** in 90% yield (113 mg, 0.45 mmol).

White solid

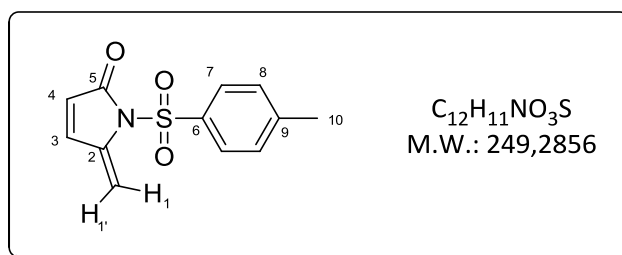
mp : 111 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₈), 5.48 (q, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.56 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.68-2.66 (m, 2H, H₃), 2.48-2.46 (m, 2H, H₄), 2.44 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.7 (C₅), 145.6 (C₆), 141.1 (C₂), 135.5 (C₉), 129.8 (C₈), 128.2 (C₇), 94.4 (C₁), 30.0 (C₄), 26.0 (C₃), 21.8 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) ν: 2921, 2851, 1758, 1651, 1362, 1175, 1155, 1089.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄NO₃S ([M+H]⁺): 252.0694; found 252.0730.

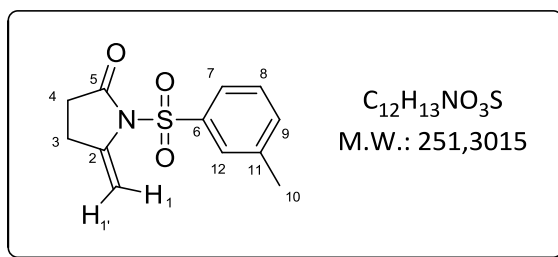


5-Methylene-1-tosyl-1H-pyrrol-2(5H)-one **401b'**

Following **GP10** with **401a** (51 mg, 0.2 mmol). **401b'** was obtained in a non separable mixture with **401b**. The crude product was not purified.

Characteristic data for **401b'**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.33-7.31 (m, 2H, H₈), 7.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₃ or H₄), 6.18 (s, 1H, H₁), 6.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₃ or H₄), 5.14 (s, 1H, H_{1'}), 2.42 (s, 3H, H₁₀).



5-Methylene-1-(*m*-tolylsulfonyl)pyrrolidin-2-one **402b**

Following **GP10** with **402a** (127 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **402b** in 58% yield (72 mg, 0.29 mmol).

Pale yellow solid

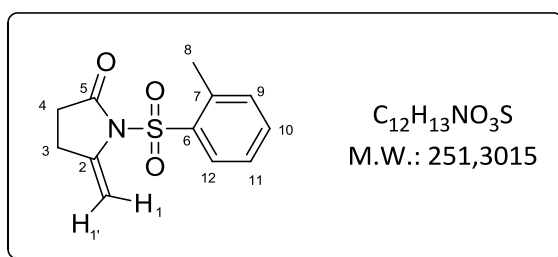
mp : 88 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87-7.84 (m, 2H, Har), 7.46-7.42 (m, 2H, Har), 5.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.70-2.66 (m, 2H, H₃), 2.50-2.44 (m, 5H, H₄+H₁₀).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (C₅), 141.1 (C₂), 139.5 (C₁₁), 138.3 (C₆), 135.3 (CH ar), 129.0 (CH ar), 128.3 (CH ar), 125.3 (CH ar), 94.5 (C₁), 30.1 (C₄), 26.0 (C₃), 21.5 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) ν: 2926, 1762, 1654, 1366, 1285, 1178, 1157.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₃NO₃Na ([M+Na]⁺): 274.0508; found 274.0505.



5-Methylene-1-(*o*-tolylsulfonyl)pyrrolidin-2-one **403b**

Following **GP10** with **403a** (127 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **403b** in 70% yield (88 mg, 0.35 mmol).

Pale yellow solid.

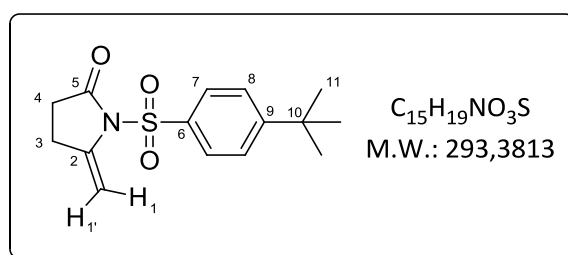
mp : 113 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.15 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H_{12}), 7.54-7.51 (m, 1H, H_{11}), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10}), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_9), 5.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_1), 4.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.77-2.71 (m, 2H, H_3), 2.59 (s, 3H, H_8), 2.50-2.45 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (C_5), 141.4 (C_2), 138.2 (C_6), 137.0 (C_7), 134.1 (C_{11}), 132.5 (C_9), 131.4 (C_{12}), 126.2 (C_{10}), 95.3 (C_1), 29.9 (C_4), 26.4 (C_3), 20.2 (C_8).

IR (cm^{-1}) v: 3065, 2928, 1746, 1651, 1350, 1281, 1166, 1134.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 274.0510; found 274.05080.



1-((4-(*Tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)-5-methylenepyrrolidin-2-one **404b**

Following **GP10** with **404a** (148 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **404b** in 84% yield (122 mg, 0.42 mmol).

Pale yellow solid

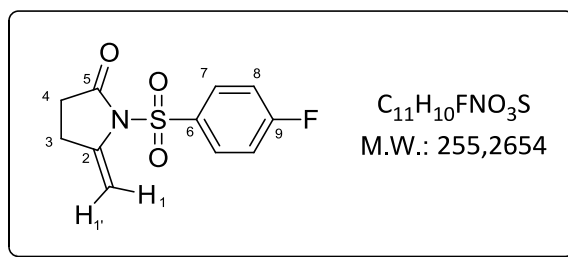
mp : 101 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_7), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_8), 5.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_1), 4.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.71-2.66 (m, 2H, H_3), 2.48-2.44 (m, 2H, H_4), 1.33 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (C_5), 158.4 (C_6), 141.2 (C_2), 135.4 (C_9), 128.0 (C_7), 126.2 (C_8), 94.4 (C_1), 35.4 (C_{10}), 31.1 (C_{11}), 30.0 (C_4), 26.0 (C_3).

IR (cm^{-1}) v: 2965, 2871, 1761, 1656, 1367, 1181, 1158, 1135.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$): 609.2063; found 609.2074.



1-((4-Fluorophenyl)sulfonyl)-5-methylenepyrrolidin-2-one **405b**

Following **GP10** with **405a** (129 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **405b** in 80% yield (101 mg, 0.40 mmol).

White solid

mp : 110 °C

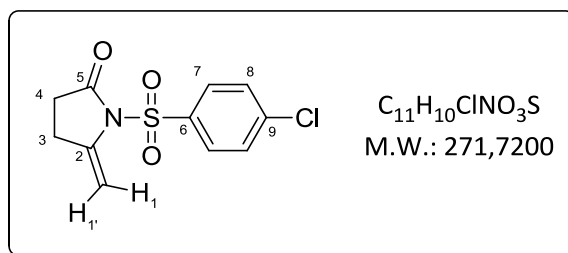
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.14-8.10 (m, 2H, H_7), 7.30-7.24 (m, 2H, H_8), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.76-2.71 (m, 2H, H_3), 2.54-2.50 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 173.7 (C_5), 166.3 (d, J_{C-F} = 257.4 Hz, C_9), 140.1 (C_2), 134.4 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, C_6), 131.3 (d, J_{C-F} = 9.9 Hz, C_7), 116.5 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz, C_8), 94.7 (C_1), 30.0 (C_4), 26.1 (C_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 102.13.

IR (cm^{-1}) ν : 2924, 1760, 1655, 1494, 1371, 1240, 1186, 1157.

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{10}FNO_3SNa$ ($[M+Na]^+$): 278.0258; found 278.0262.



1-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)-5-methylenepyrrolidin-2-one **406b**

Following **GP10** with **406a** (137 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **406b** in 78% yield (106 mg, 0.39 mmol).

Pale yellow solid

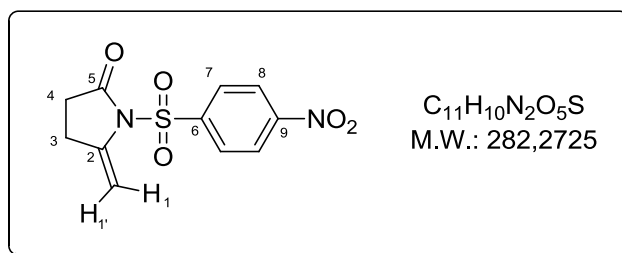
mp : 100 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇ or H₈), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇ or H₈), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{1'}), 2.72-2.67 (m, 2H, H₃), 2.50-2.46 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.7 (C₅), 141.3 (C_{quat}ar), 140.9 (C₂), 136.8 (C_{quat}ar), 129.7 (C₇ or C₈), 129.5 (C₇ or C₈), 94.8 (C₁), 30.0 (C₄), 26.1 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3070, 1756, 1652, 1364, 1187, 1153, 1141.

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀ClNO₃Na ([M+Na]⁺): 293.9962; found 293.9953.



5-Methylene-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one **407b**

Following **GP10** with **407a** (57 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **407b** in 70% yield (40 mg, 0.14 mmol).

pale Pale yellow solid

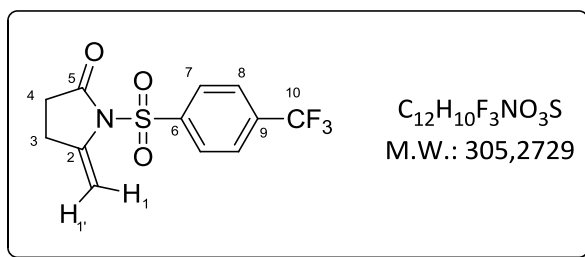
mp : 143 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₇ or H₈), 8.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₇ or H₈), 5.52 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.64 (q, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{1'}), 2.76-2.70 (m, 2H, H₃), 2.52-2.48 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.7 (C₅), 151.2 (C_{quat}ar), 143.6 (C_{quat}ar), 140.7 (C₂), 129.7 (CH ar), 124.4 (CH ar), 95.3 (C₁), 29.9 (C₄), 26.2 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3118, 2925, 1766, 1653, 1528, 1368, 1351, 1187, 1142, 855.

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀N₂O₅Na ([M+Na]⁺): 305.0203; found 305.0202.



5-Methylene-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one **408b**

Following **GP10** with **408a** (154 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **408b** in 66% yield (100 mg, 0.33 mmol).

Pale yellow solid.

mp : 91 °C

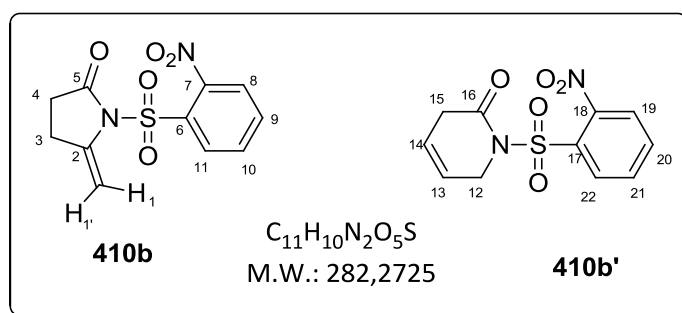
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₇), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 5.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{1'}), 2.74-2.69 (m, 2H, H₄), 2.52-2.47 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (C₅), 141.7 (C₆), 140.8 (C₂), 136.0 (q, *J*_{C-F} = 33.2 Hz, C₉), 128.9 (C₇), 126.4 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz, C₈), 123.2 (q, *J*_{C-F} = 273.2 Hz, C₁₀), 95.0 (C₁), 30.0 (C₄), 26.1 (C₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 63.3.

IR (cm⁻¹) ν: 2927, 1764, 1655, 1406, 1372, 1322, 1171, 1132, 1110, 1062.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀F₃NO₃Na ([M+Na]⁺): 328.0226; found 328.0227.



5-Methylene-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-one **410b**
and
1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1,6-dihydropyridin-2(3H)-one **410b'**

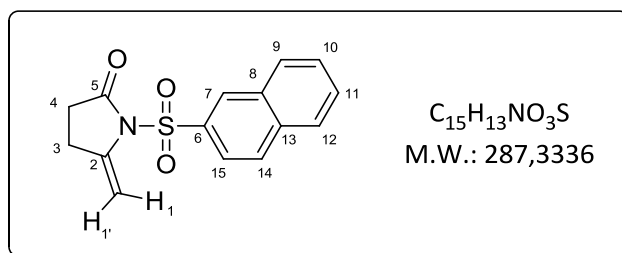
Following **GP10** with **410a** (57 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 60:40 to afford a non separable mixture of compounds **410b** and **410b'** in 50% yield (29 mg, 0.1 mmol) in ratio 63/37.

Yellow oil

Data for **410b** and **410b'**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.53-8.43 (m, 3H, Har**410b'**), 7.80-7.77 (m, 7.8H, 7Har**410b** + 1Har**410b'**), 5.99-5.94 (m, 1H, H₁₃ or H₁₄), 5.81-5.77 (m, 1H, H₁₃ or H₁₄), 5.36 (q, *J* = 2.0 Hz, 1.7H, H₁), 4.71 (q, *J* = 2.0 Hz, 1.7H, H_{1'}), 4.51-4.48 (m, 2H, H₁₂ or H₁₅), 3.09-3.06 (m, 2H, H₁₂ or H₁₅), 2.87-2.83 (m, 3.4 H, H₄), 2.55-2.51 (m, 3.4 H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.0 (C₅), 167.9 (C₁₆), 148.2 (C_{quat}ar), 140.8 (C₂), 135.4 (CH ar **410b'**), 135.3 (CH ar **410b**), 134.8 (CH ar **410b'**), 134.7 (CH ar **410b**), 133.1 (C_{quat}ar), 132.1 (CH ar **410b'**), 132.0 (CH ar **410b**), 131.9 (C_{quat}ar), 128.2 (C_{quat}ar), 124.7 (CH ar **410b**), 124.5 (CH ar **410b**), 121.5 (C₁₃ or C₁₄), 121.1 (C₁₃ or C₁₄), 96.7 (C₁), 47.2 (C₁₂ or C₁₅), 34.0 (C₁₂ or C₁₅), 30.2 (C₄), 26.8 (C₃).



5-Methylene-1-(naphthalen-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-one **411b**

Following **GP10** with **411a** (145 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **411b** in 80% yield (115 mg, 0.40 mmol).

White solid

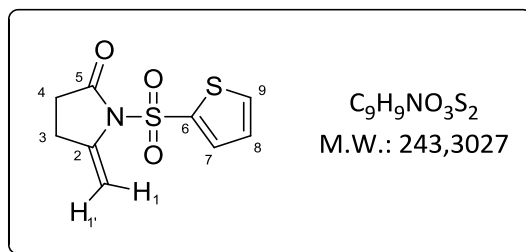
mp : 112 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.66 (s, 1H, H₇), 8.03-7.96 (m, 3H, Har), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Har), 7.68-7.63 (m, 2H, Har), 5.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.70-2.66 (m, 2H, H₃), 2.48-2.44 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.7 (C₅), 141.2 (C₂), 135.7 (C_{quat} ar), 135.2 (C_{quat} ar), 132.0 (C_{quat} ar), 130.4 (CH ar), 129.8 (CH ar), 129.7 (CH ar), 129.5 (CH ar), 128.1 (CH ar), 127.9 (CH ar), 122.5 (CH ar), 94.7 (C₁), 30.1 (C₄), 26.1 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3058, 2925, 1755, 1652, 1368, 1351, 1179, 1159, 1074.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₃NO₃SNa ([M+Na]⁺): 310.0508; found 310.0518.



5-Methylene-1-(thiophen-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-one **412b**

Following **GP10** with **412a** (123 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 60:40 to afford **412b** in 90% yield (110 mg, 0.45 mmol).

White solid

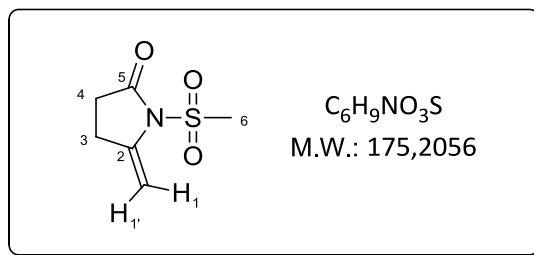
mp : 90 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 3.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.70 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H, H₉), 7.13 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H₈), 5.43 (q, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.59 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.71-2.67 (m, 2H, H₃), 2.52-2.47 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.4 (C₅), 140.6 (C₂), 138.0 (C₆), 135.0 (C₇), 134.4 (C₉), 127.6 (C₈), 94.8 (C₁), 30.0 (C₄), 25.8 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3106, 2923, 1761, 1653, 1370, 1343, 1181, 1136.

HRMS (ESI) calcd for C₉H₉NO₃S₂Na ([M+Na]⁺): 265.9916; found 265.9915.



5-Methylene-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-one **413b**

Following **GP10** with **413a** (36 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 1:1 to afford **413b** in 83% yield (29 mg, 0.17 mmol).

White solid

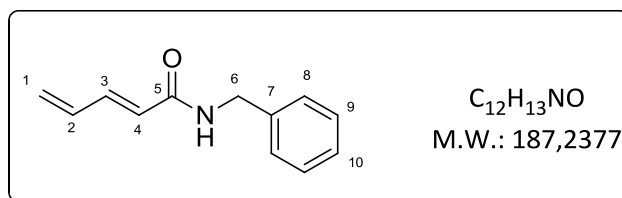
mp : 132 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{1'}), 3.33 (s, 3H, H₆), 2.80-2.75 (m, 2H, H₃), 2.63-2.60 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.8 (C₅), 140.8 (C₂), 94.7 (C₁), 41.4 (C₆), 30.1 (C₄), 26.1 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 2977, 1749, 1699, 1393, 1365, 1178.

HRMS (ESI) calcd for C₆H₉NO₃SN⁺ ([M+Na]⁺): 198.0195; found 198.0197.

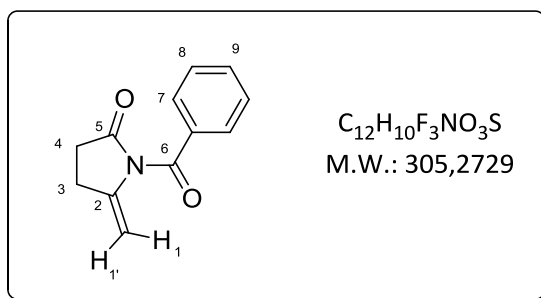


(E)-N-benzylpenta-2,4-dienamide **415a'**

Following **GP10** with **415a** (38 mg, 0.20 mmol). **415a'** was obtained in 25% NMR yield and in a non separable mixture with **415a**. The crude product was not purified.

Characteristic data for **415a'**:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H, Har), 6.42 (dt, *J* = 16.9, 10.5 Hz, 1H, H₂), 5.92-5.87 (m, 1H, H₃ or H₄), 5.80-5.77 (m, 1H, H₃ or H₄), 5.57 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₁), 5.45-5.42 (m, 1H, H₁), 4.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₆).

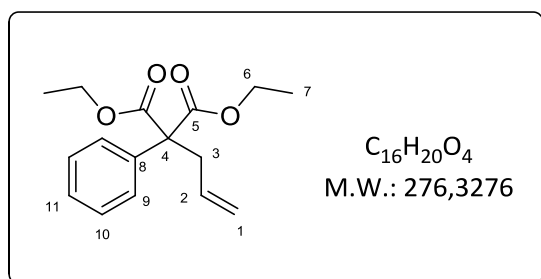
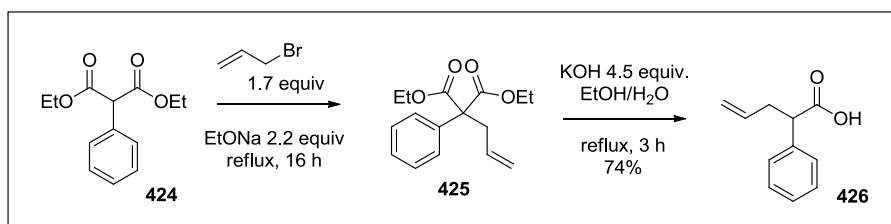


1-Benzoyl-5-methylenepyrrolidin-2-one **416b**

Following **GP10** with **416a** (41 mg, 0.20 mmol). **416b** was obtained in 30% NMR yield and was not purified.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.73-7.71 (m, 2H, Har), 7.60-7.55 (m, 1H, Har), 7.47-7.43 (m, 2H, Har), 5.09 (q, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_1), 4.59 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.89-2.85 (m, 2H, H_3), 2.67-2.63 (m, 2H, H_4).

III-B-3- Synthesis and analytical data of substrates 431a-436a



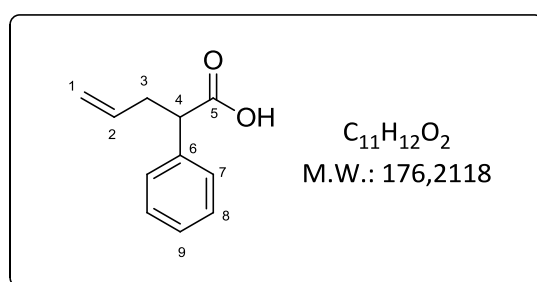
Diethyl 2-allyl-2-phenylmalonate **425**

Following a reported procedure,¹⁹⁹ Na (500 mg, 22 mmol, 2.2 equiv) was dissolved in dry EtOH (12 mL) in a sealed tube. Diethylphenyl malonate **424** (2 mL, 10 mmol, 1 equiv) was added dropwise, followed by allyl bromide (1.5 mL, 17 mmol, 1.7 equiv). The reaction mixture was refluxed for 16 hours. After cooling down to room temperature, the solution was diluted in Et₂O (20 mL) and acidified to pH = 1. The aqueous layers were extracted with *tert*-butylmethyl ether (10 mL) and Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and carefully concentrated. **425** was immediately used.

Colorless liquid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.42-7.40 (m, 2H, Har), 7.35-7.25 (m, 3H, Har), 5.75 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.09-5.01 (m, 2H, H₁), 4.25-4.16 (m, 4H, H₆), 3.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₃), 1.25-1.21 (m, 6H, H₇).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁹⁹



2-Phenyl-4-pentenoic acid **426**

425 and KOH (2.5 g, 45 mmol, 4.5 equiv) were dissolved in water (15 mL) and EtOH (20 mL). The reaction mixture was refluxed for 3 hours (monitored by TLC). After cooling down to room temperature, the solution was diluted in Et₂O (20 mL) and acidified to pH = 1. The aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and carefully concentrated. **426** was obtained in 74 % yield (1.3 g, 7.4 mmol, 2 steps) and was directly used without purification.

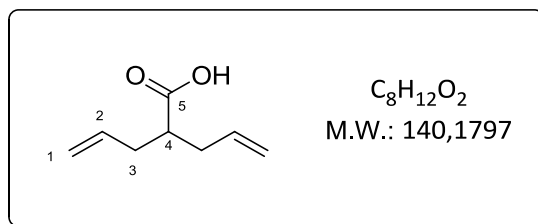
Yellow oil

¹⁹⁹ Nečas, D.; Turský, M.; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10222.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 5H, Har), 5.73 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H₂), 5.09 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₁), 5.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₁), 3.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 2.87-2.80 (m, 1H, H₄), 2.57-2.51 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 180.0 (C₅), 137.9 (C₆), 135.0 (C₂), 128.8 (CH ar), 128.2 (CH ar), 127.7 (C₉), 117.4 (C₁), 51.5 (C₄), 37.2 (C₃).

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰⁰



2-Allylpent-4-enoic acid **428**

Diethyl diallyl malonate **427** (0.5 mL, 2.08 mmol, 1 equiv) and KOH (1.1g, 19 mmol, 9 equiv) were dissolved in water (6 mL) and EtOH (8 mL). The reaction mixture was refluxed for 3 hours (monitored by TLC). After cooling down to room temperature, the solution was diluted in Et₂O (20 mL) and acidified to pH = 1. The aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and carefully concentrated. The resulting diacide was then heated at 155 °C for 2 hours. **428** was obtained in 78 % yield (227 mg, 1.62 mmol).

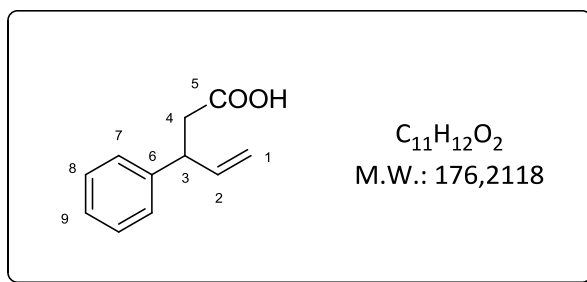
White solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.77 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 2H, H₂), 5.12-5.04 (m, 4H, H₁), 2.58-2.50 (m, 1H, H₄), 2.44-2.24 (m, 4H, H₃).

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰¹

²⁰⁰ Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 5303.

²⁰¹ Beaulieu, M.; Dickinson, R. A.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 2531.



3-phenylpent-4-enoic acid **430**

Following a reported procedure,¹⁷² cinnamyl alcohol **429** (1.44 mL, 11.18 mmol, 1 equiv), triethylorthoacetate (11 mL, 60 mmol, 5.3 equiv) and propionic acid (0.1 mL, 1.34 mmol, 0.12 equiv) were introduced in a flask equipped with a Dean-Stark and a condenser. The mixture was refluxed for 3 hours. The resulting pale yellow mixture was allowed to cool down to room temperature, and KOH (2 g, 36 mmol, 3 equiv) in MeOH (15 mL) was added. The resulting mixture was refluxed for 5 hours. After cooling down to room temperature, MeOH was removed under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in Et₂O (20 mL) and extracted with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 10 mL). The aqueous layer was acidified to pH = 1 and extracted with DCM (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo, to afford 1.065 g of 3-phenylpent-4-enoic acid **430** (6.04 mmol, 54 %).

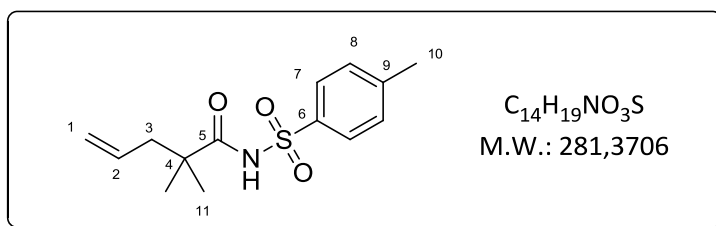
Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.25-7.21 (m, 3H, H_{ar}), 5.99 (ddd, 1H, *J* = 17.6, 9.8, 6.9 Hz, H₂), 5.12-5.07 (m, 2H, H₁), 3.87 (q, *J* = 7.2 Hz, H₃), 2.84-2.72 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.0 (C₅), 142.3 (C₆), 140.1 (C₂), 128.8 (CH ar), 127.7 (CH ar), 127.0 (C₉), 115.2 (C₁), 45.3 (C₃ or C₄), 40.1 (C₃ or C₄).

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰²

²⁰² Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4553.



2,2-Dimethyl-*N*-tosylpent-4-enamide **431a**

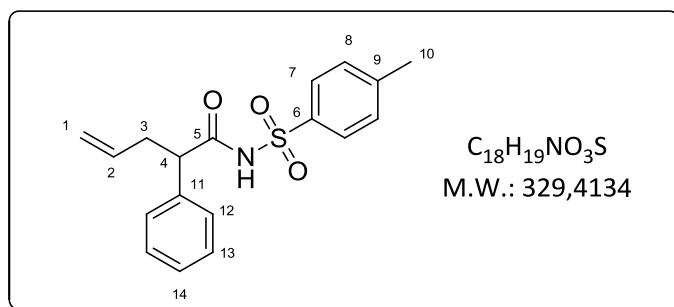
Prepared according to **GP1** from 2,2-dimethyl-4-pentenoic acid (0.22 mL, 1.56 mmol) and tosyl isocyanate (0.19 mL, 1.25 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 60:40 to afford **431a** in quantitative yield (435 mg, 1.55 mmol).

White solid

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.32 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_8), 5.55 (ddt, J = 16.8, 10.2, 7.4 Hz, 1H, H_2), 5.02–4.95 (m, 2H, H_1), 2.44 (s, 3H, H_{10}), (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_3), 1.13 (s, 6H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 175.0 (C_5), 145.2 (C_6), 135.6 (C_9), 132.9 (C_2), 129.6 (C_8), 128.7 (C_7), 119.4 (C_1), 44.7 (C_3), 43.5 (C_4), 24.6 (C_{11}), 21.8 (C_{10}).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²



2-Phenyl-*N*-tosylpent-4-enamide **432a**

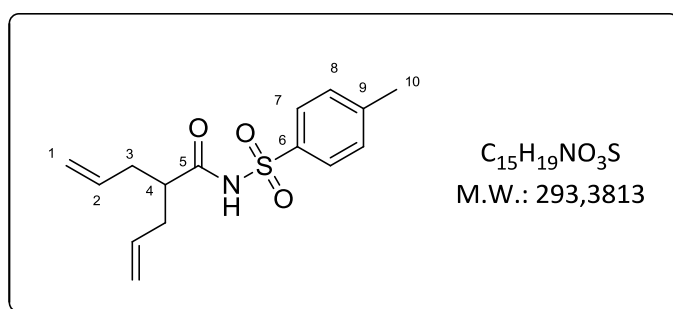
Following **GP 1** from **426** (193 mg, 1.1 mmol) and tosyl isocyanate (0.16 mL, 1.1 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **432a** in 55% yield (200 mg, 0.61 mmol).

Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.28 (br s, 1H, NH), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.28-7.25 (m, 5H, Har), 7.08-7.06 (m, 2H, Har), 5.55 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, H₂), 4.94-4.87 (m, 2H, H₁), 3.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 2.75-2.71 (m, 1H, H₃), 2.44 (s, 3H, H₁₀), 2.41-2.34 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.5 (C₅), 145.2 (C₆), 137.0 (C_{quat}ar), 135.3 (C_{quat}ar), 134.6 (C₂), 129.6 (CH ar), 129.3 (CH ar), 128.5 (CH ar), 128.2 (CH ar), 128.1 (C₁₄), 117.7 (C₁), 53.2 (C₄), 36.8 (C₃), 21.8 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) v: 3236, 2359, 1720, 1689, 1449, 1323, 1175, 1136



2-Allyl-*N*-tosylpent-4-enamide **433a**

Following **GP 1** from **428** (370 mg, 2.64 mmol) and tosyl isocyanate (0.30 mL, 2 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **433a** was obtained in 40% yield (300 mg, 1 mmol).

Yellow solid

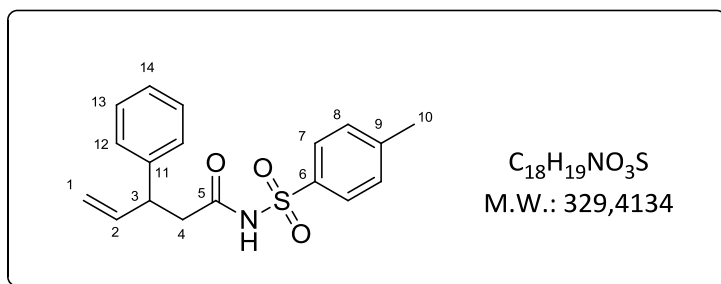
mp : 100 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.69 (br s, 1H, NH), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₈), 5.65 -5.54 (m, 2H, H₂), 4.96-4.92 (m, 4H, H₁), 2.44 (s, 3H, H₁₀), 2.36-2.11 (m, 5H, H₃+H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.6 (C₅), 145.2 (C₆), 135.7 (C₉), 134.3 (C₂), 129.6 (C₈), 128.6 (C₇), 118.1 (C₁), 46.9 (C₄), 35.8 (C₃), 21.8 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) v: 3078, 2924, 1776, 1440, 1380, 1343, 1191, 1174, 1087.

HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ 332.0717. Found 332.0706.



3-Phenyl-*N*-tosylpent-4-enamide **434a**

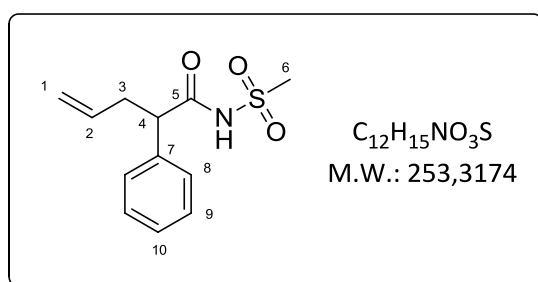
Prepared according to **GP1** from **430** (400 mg, 2.3 mmol) and tosyl isocyanate (0.29 mL, 1.9 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **434a** was obtained in 72% yield (448 mg, 1.36 mmol).

Viscous colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.64 (br s, 1H, NH), 7.84-7.80 (m, 2H, H₇), 7.33-7.19 (m, 5H, Har), 7.08-7.06 (m, 2H, H₈), 5.88 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.00-4.1 (m, 2H, H₁), 3.76 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₃), 2.68 (dd, *J* = 14.9, 7.7 Hz, 1H, H₄), 2.60 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 1H, H₄), 2.44 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.2 (C₅), 145.1 (C_{quat}ar), 141.7 (C_{quat}ar), 139.5 (C_{quat}ar), 135.6 (C₂), 129.7 (CH ar), 128.9 (CH ar), 128.4 (CH ar), 127.5 (CH ar), 127.0 (CH ar), 115.6 (C₁), 45.5 (C₃), 42.5 (C₄), 21.8 (C₁₀).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²



N-(methylsulfonyl)-2-phenylpent-4-enamide **435a**

Following **GP2** from **426** (705 mg, 4 mmol) and methanesulfonamide (380 mg, 4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **435a** in 20% yield (200 mg, 0.8 mmol).

White solid

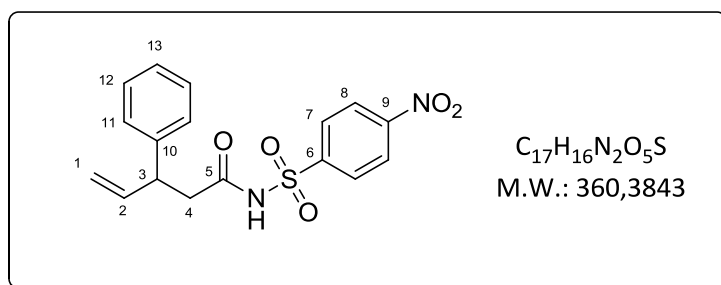
mp : 82 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.38-7.24 (m, 5H, Har), 5.68 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.10-5.00 (m, 2H, H₁), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄) 3.21 (s, 3H, H₆), 2.90 (dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H, H₃), 2.53 (dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.9 (C₅), 137.0 (C₇), 134.6 (C₂), 129.5 (CH ar), 128.4 (CH ar), 128.2 (C₁₀), 117.9 (C₁), 53.3 (C₄), 41.5 (C₆), 37.0 (C₃).

IR (cm⁻¹) v: 3240, 2853, 1720, 1440, 1341, 1324, 1175, 1132.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₅NO₃Na [M+Na]⁺: 276.0665. Found 276.0655.



N-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3-phenylpent-4-enamide **436a**

Following **GP2** from **430** (265 mg, 1.5 mmol) and 4-nitrobenzenesulfonamide (242 mg, 1.2 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 90:10 to 60:40 to afford **436a** in 63% yield (273 mg, 0.76 mmol).

Pale yellow oil

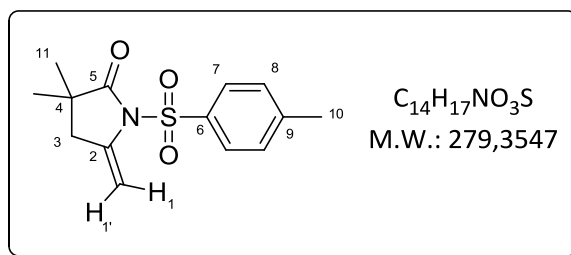
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.83 (br s, 1H, NH), 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇ or H₈), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇ or H₈), 7.22-7.20 (m, 3H, H₁₂+H₁₃), 7.07-7.04 (m, 2H, H₁₁), 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H₂), 5.03-4.93 (m, 2H, H₁), 3.78-3.72 (m, 1H, H₃), 2.74 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H, H₄), 2.64 (dd, *J* = 14.9, 8.2 Hz, 1H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.5 (C₅), 150.8 (C_{quat}ar), 143.7 (C_{quat}ar), 141.2 (C₁₀), 139.4 (C₂), 129.8 (CH ar), 129.0 (CH ar), 127.5 (CH ar), 127.3 (CH ar), 124.2 (CH ar), 115.7 (C₁), 45.5 (C₃), 42.4 (C₄).

IR (cm⁻¹) v: 3242, 3108, 2874, 1702, 1638, 1531, 1436, 1350, 1177, 1086.

HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₁₆N₂O₅Na [M+Na]⁺: 383.0672. Found 383.0657.

III-B-4- Analytical data of products 431b-436b



3,3-Dimethyl-5-methylene-1-tosylpyrrolidin-2-one **431b**

Following **GP10** with **431a** (141 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **431b** in 88% yield (123 mg, 0.44 mmol).

White solid

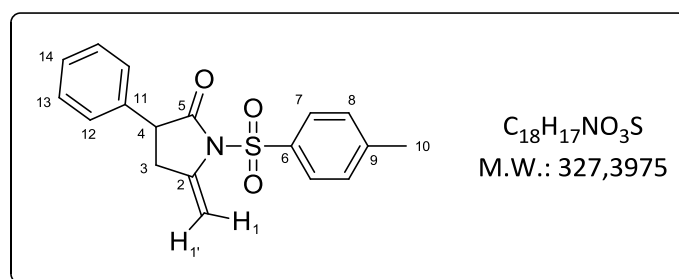
mp : 71 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_8), 5.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.47 (t, J = 1.7 Hz, 2H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_{10}), 1.09 (s, 6H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 178.8 (C_5), 145.5 (C_6), 139.1 (C_2), 135.5 (C_9), 129.7 (C_7), 128.0 (C_8), 95.0 (C_1), 42.4 (C_3), 40.9 (C_4), 24.1 (C_{11}), 21.9 (C_{10}).

IR (cm^{-1}) v: 2967, 1757, 1657, 1598, 1368, 1266, 1190, 1176, 1090.

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{17}NO_3SNa$ ($[M+Na]^+$): 302.0821; found 302.0810.



5-Methylene-3-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one **432b**

Following **GP10** with **432a** (47 mg, 0.14 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **432b** in 59% yield (27 mg, 0.08 mmol).

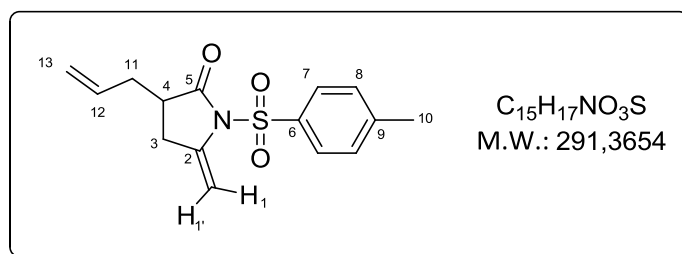
Incolore oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_7 or H_8), 7.34-7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_7 or H_8), 7.28-7.25 (m, 3H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.11-7.08 (m, 2H, H_{12}), 5.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_1), 4.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.71 (dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 1H, H_4), 3.12 (dd, $J = 15.5, 9.6$ Hz, 1H, H_3), 2.82 (dd, $J = 15.5, 7.3$ Hz, 1H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 173.8 (C_5), 145.7 (C_6), 139.7 (C_2), 137.1 (C_{11}), 135.4 (C_9), 129.8 (C_7 or C_8), 129.0 (C_7 or C_8), 128.3 (C_{13}), 127.9 (C_{14}), 127.6 (C_{12}), 94.8 (C_1), 47.2 (C_4), 35.3 (C_3), 21.9 (C_{10}).

IR (cm^{-1}) ν : 2924, 1755, 1654, 1360, 1224, 1190, 1088.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 350.0821; found 350.0826.



3-Allyl-5-methylene-1-tosylpyrrolidin-2-one **433b**

Following **GP10** with **433a** (147 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **433b** in 78% yield (114 mg, 0.39 mmol).

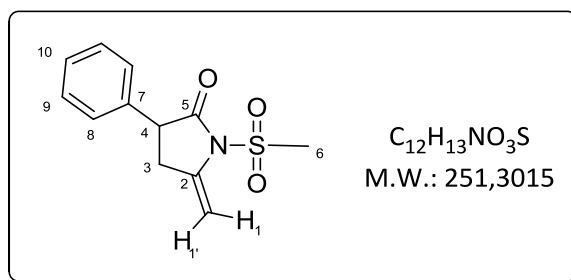
Pale yellow oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_7), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_8), 5.64-5.52 (m, 1H, H_{12}), 5.48 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_1), 5.04-5.02 (m, 1H, H_{13}), 5.00-4.98 (m, 1H, H_{13}), 4.56 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.80-2.71 (m, 1H, H_3), 2.65-2.55 (m, 1H, H_4), 2.51-2.36 (m, 5H, $\text{H}_3+\text{H}_{10}+\text{H}_{11}$), 2.19-2.09 (m, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.3 (C_5), 145.6 (C_6), 139.9 (C_2), 135.6 (C_9), 133.7 (C_{12}), 129.7 (C_8), 128.2 (C_7), 118.2 (C_{13}), 94.5 (C_1), 40.7 (C_4), 34.7 (C_{11}), 32.1 (C_3), 21.8 (C_{10}).

IR (cm^{-1}) ν : 3075, 2919, 1756, 1655, 1366, 1286, 1175, 1090.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 298.1084; found 298.1071.



5-Methylene-1-(methylsulfonyl)-3-phenylpyrrolidin-2-one **435b**

Following **GP10** with **435a** (127 mg, 0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 60:40 to afford **435b** in 48% yield (60 mg, 0.24 mmol).

White solid

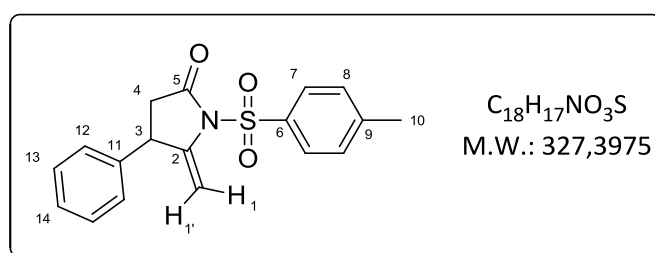
mp : 87 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.35-7.20 (m, 5H, Har), 5.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 3.81 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 1H, H₄), 3.29 (s, 3H, H₆), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 9.6 Hz, 1H, H₃), 2.88 (dd, *J* = 15.5, 7.4 Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.8 (C₅), 139.4 (C₂), 136.9 (C₇), 129.2 (C₉), 128.1 (C₁₀), 127.7 (C₈), 95.1 (C₁), 47.3 (C₄), 41.6 (C₆), 35.4 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 2927, 2853, 1747, 1657, 1358, 1275, 1143, 1067.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₃NO₃Na ([M+Na]⁺): 274.0508; found 274.0507.



5-Methylene-4-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one **434b**

Following **GP10** with **434a** (125 mg, 0.38 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 85:15 to afford **434b** in 48% yield (60 mg, 0.19 mmol).

Pale yellow solid

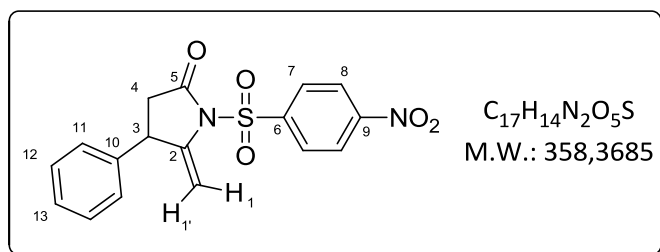
mp : 155 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 7.28-7.26 (m, 3H, H₁₃ + H₁₄), 7.09-7.06 (m, 2H, H₁₂), 5.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 4.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{1'}), 3.97 (dd, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H, H₃), 2.90 (dd, *J* = 17.6, 9.6 Hz, 1H, H₄), 2.60 (dd, *J* = 17.6, 7.0 Hz, 1H, H₄), 2.46 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3 (C₅), 145.7 (C₁₁), 145.5 (C₂), 140.5 (C₉), 135.4 (C₆), 129.8 (C₈), 129.1 (C₁₃), 128.3 (C₇), 127.7 (C₁₄), 127.5 (C₁₂), 96.9 (C₁), 44.2 (C₃), 39.0 (C₄), 21.9 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) *v*: 2924, 1760, 1654, 1366, 1210, 1190, 1090.

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NO₃Na ([M+Na]⁺): 350.0821; found 350.0819.



5-Methylene-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-4-phenylpyrrolidin-2-one **436b**

Following **GP10** with **436a** (147 mg, 0.40 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 80:20 to afford **436b** in 48% yield (68 mg, 0.19 mmol).

White solid.

mp : 137 °C

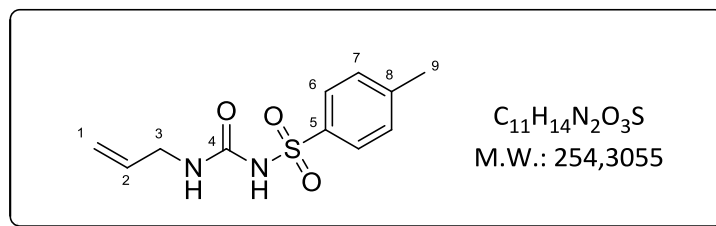
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Har), 7.29-7.26 (m, 3H, H₁₂ + H₁₃), 7.09-7.07 (m, 2H, H₁₁), 5.64 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁), 4.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{1'}), 4.02 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H, H₃), 2.93 (dd, *J* = 17.7, 9.3 Hz, 1H, H₄), 2.66 (dd, *J* = 17.8, 6.8 Hz, 1H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.4 (C₅), 151.1 (C_{quat}ar), 145.1 (C₂), 143.3 (C_{quat}ar), 139.7 (C₁₀), 129.7 (C₁₂), 129.2 (C₇ or C₈), 128.0 (C₁₃), 127.3 (C₁₁), 124.4 (C₇ or C₈), 97.8 (C₁), 44.4 (C₃), 38.6 (C₄).

IR (cm⁻¹) *v*: 3107, 1762, 1654, 1531, 1371, 1350, 1185, 1088.

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄N₂O₅Na ([M+Na]⁺): 381.0516; found 381.0509.

III-B-5- Analytical data of substrate **439a** and products **437b-439b**



N-(allylcarbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide **439a**

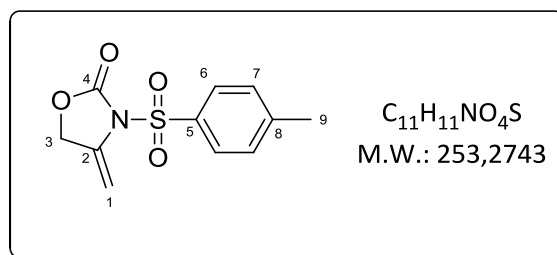
Prepared according to **GP4** from allylamine **438** (0.75 mL, 10 mmol) and tosyl isocyanate (1.55 mL, 10.2 mmol). No further purification was required. **439a** was obtained in quantitative yield (2510 mg, 9.86 mmol).

White solid

mp : 140 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_8), 6.65 (br s, 1H, NH), 5.78 (ddt, J = 17.4, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H_2), 5.16-5.10 (m, 2H, H_1), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_9).

These data are in good agreement with those reported in the literature.¹⁷²

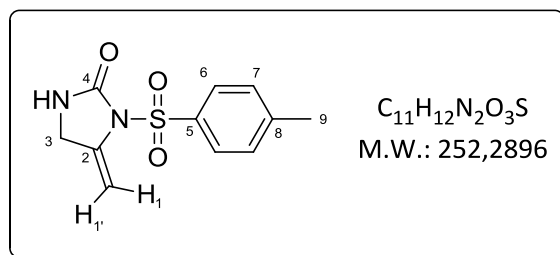


4-methylene-3-tosyloxazolidin-2-one **437b**

Following **GP10** with **437a** (51 mg, 0.20 mmol) at 40 °C. **437b** was obtained in 20% NMR yield. The crude product was not purified.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 5.48 (q, J = 2.6 Hz, 1H, H_1), 4.75 (q, J = 2.4 Hz, 2H, H_3), 4.49 (q, J = 2.4 Hz, 1H, H_1), 2.41 (s, 3H, H_9).

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰³



5-methylene-1-tosylimidazolidin-2-one **439b**

In a sealed tube, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), NaOAc (25 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), AgOAc (67 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) and *N*-tosyl urea **439a** (51 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) were dissolved in THF (0.2 M). The tube was stoppered and the reaction was allowed to stir at reflux for 16 hours. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **439b** in 55% yield (27 mg, 0.11 mmol).

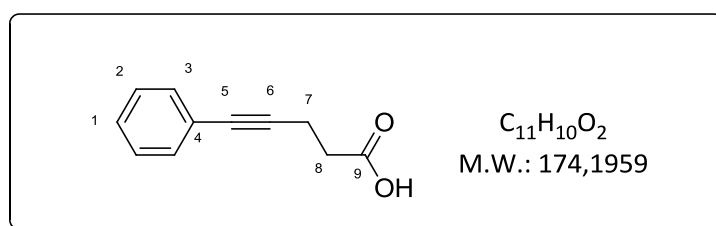
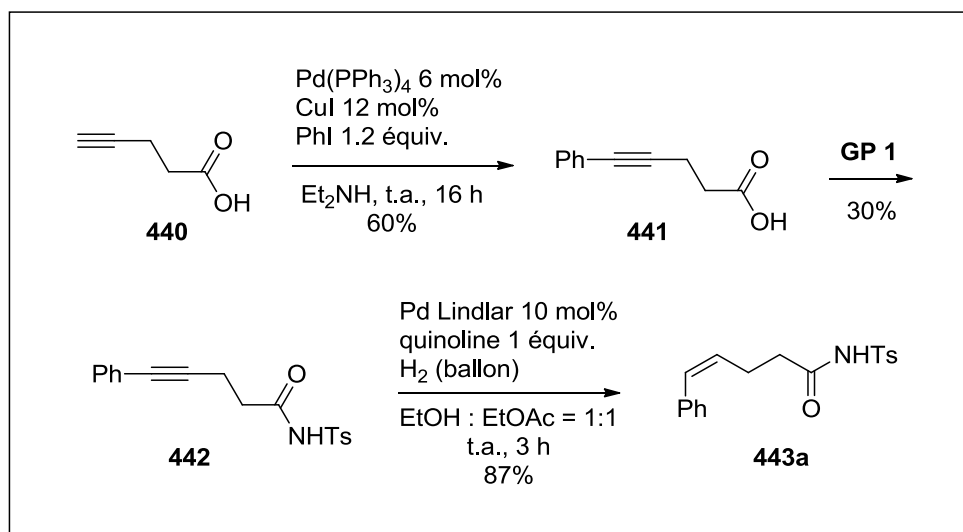
White solid

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har), 6.18 (br s, 1H, NH), 5.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_1), 4.48.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.02 (s, 2H, H_3), 2.43 (s, 3H, H_9).

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰³

²⁰³ Alamsetti, S. K.; Persson, A. K. A.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1434.

III-B-5- Synthesis and analytical data of substrates 443a-451a and product (E)-443b.



5-phenylpent-4-ynoic acid **441**

Following a slightly modified version of a reported procedure,²⁰⁴ a solution of tetrakis(triphenylphosphine) palladium, polymer-bound²⁰⁵ (500 mg, 0.35 mmol, 0.06 equiv), iodobenzene (0.78 mL, 7.0 mmol, 1.2 equiv) and CuI (133 mg, 0.70 mmol, 0.12 equiv) in Et_2NH (5 mL) was stirred for 10 min at room temperature under argon. A solution of pent-4-ynoic acid **440** (570 mg, 5.8 mmol, 1 equiv) in Et_2NH (5 mL) was added to the resulting mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours, diluted in EtOAc (20 mL) and filtered through a plug of celite. The resulting solution was basicified with saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The resulting aqueous layer was then acidified to $\text{pH} = 1$ and extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated to afford the desired 5-phenylpent-4-ynoic acid **441** in 60% yield (608 mg, 3.5 mmol).

²⁰⁴ Wu, H.; He, Y.-P.; Gong, L.-Z. *Adv. Synt. Cat.* **2012**, 354, 975.

²⁰⁵ Tetrakis(triphenylphosphine)palladium, polymer-bound (200-400 mesh, extent of labeling: 0.5-0.9 mmol/g loading, 2 % cross-linked with divinylbenzene): commercial in Sigma-Aldrich reference 511579.

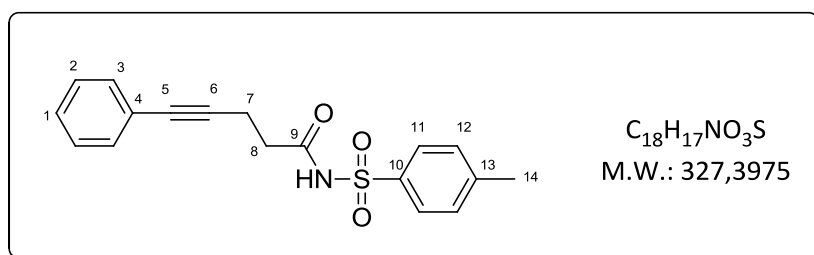
White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.57 (br s, 1H, COOH), 7.40-7.38 (m, 2H, Har), 7.29-7.27 (m, 3H, Har), 2.77-2.67 (m, 4H, H₇ + H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.0 (C₉), 131.8 (CH ar), 128.4 (CH ar), 128.0 (C₁), 123.6 (C_{quat}ar), 87.7 (C₆), 81.5 (C₅), 33.6 (C₈), 15.2 (C₇).

IR (cm⁻¹) ν: 3254, 2925, 2252, 1697, 1215.

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰⁶



5-phenyl-*N*-tosylpent-4-ynamide **442**

Prepared according to **GP1** from **441** (608 mg, 3.5 mmol), and tosyl isocyanate (0.5 mL, 3.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 95:5 to 60:40 to afford **442** in 30 % yield (350 mg, 1.1 mmol).

White solid

mp : 124 °C

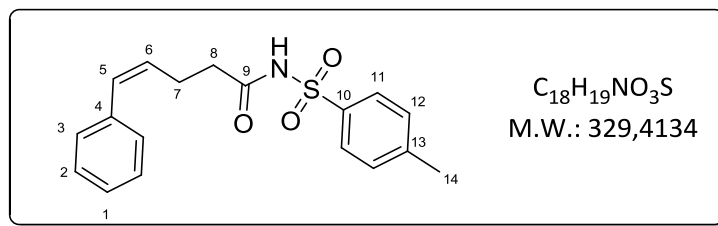
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.65 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₁), 7.36-7.33 (m, 2H, Har), 7.30-7.27 (m, 5H, Har), 2.69-2.66 (m, 2H, H₇), 2.58-2.55 (m, 2H, H₈), 2.41 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.1 (C₉), 145.3 (C₁₀), 135.6 (C_{quat}ar), 131.8 (CH ar), 129.8 (CH ar), 128.5 (CH ar), 128.4 (CH ar), 128.3 (C₁), 123.1 (C_{quat}ar), 87.1 (C₆), 82.5 (C₅), 35.7 (C₈), 21.8 (C₁₄), 15.0 (C₇).

IR (cm⁻¹) ν: 3244, 2921, 1723, 1656, 1442, 1347, 1308, 1088.

HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺: 350.0821. Found 350.0809.

²⁰⁶ Suzuka, T.; Okada, Y.; Ooshiro, K.; Uozumi, Y. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1064.



(Z)-5-phenyl-N-tosylpent-4-enamide (Z)-443a

442 (100 mg, 0.31 mmol, 1 equiv), quinoline (40 μ L, 0.31 mmol, 1 equiv), Lindlar catalyst (64 mg, 0.1 equiv) were dissolved in EtOH (1 mL) and EtOAc (1 mL). The resulting mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 3 hours, and then filtered through a plug of celite. The resulting filtrate was concentrated. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography PLC (cyclohexane/EtOAc 7/3), to afford 68 mg (0.27 mmol, 87 %) of **(Z)-443a**.

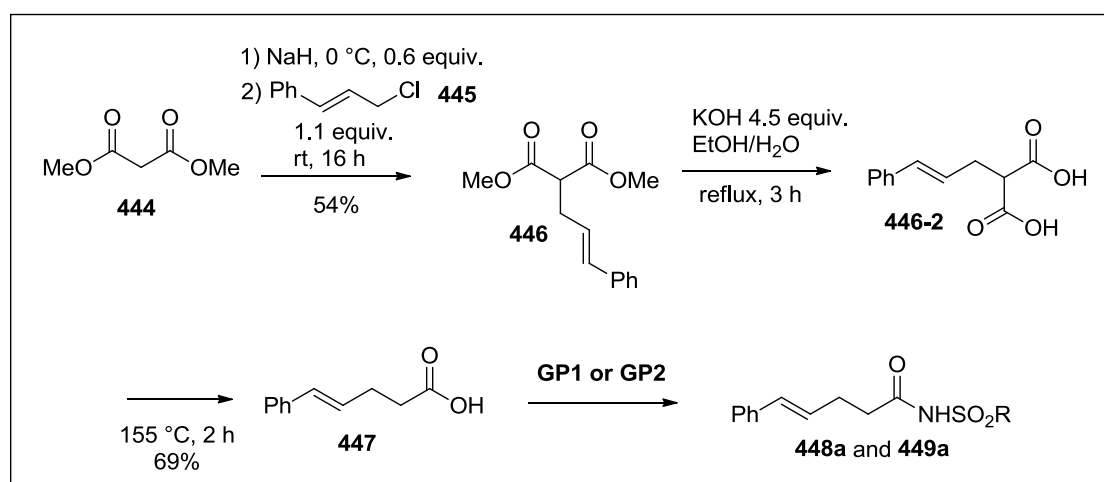
Yellow viscous oil.

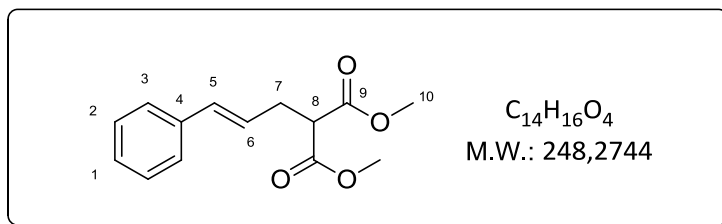
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.28-7.24 (m, 4H, Har), 7.19-7.14 (m, 3H, Har), 6.38 (d, J = 11.6 Hz, 2H, H₅), 5.46 (dt, J = 11.6, 7.2 Hz, 2H, H₆), 2.57-2.51 (m, 2H, H₇ or H₈), 2.39-2.32 (m, 5H, H₁₄ + H₇ or H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.0 (C₉), 145.1 (C₁₀), 136.9 (C_{quat}ar), 135.8 (C_{quat}ar), 130.7 (C₅), 129.7 (CH ar), 129.6 (C₆), 128.8 (CH ar), 128.3 (CH ar), 126.9 (CH ar), 36.4 (C₈), 23.5 (C₇), 21.8 (C₁₄).

IR (cm⁻¹) ν : 3227, 2920, 2256, 1698, 1141, 1338, 1167.

HRMS m/z calcd for C₁₈H₁₈NO₃S [M-H]⁺: 328.1013 Found 328.1001.





Dimethyl 2-cinnamylmalonate **446**

At 0 °C, dimethyl malonate **444** (1.7 mL, 15 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a suspension of NaH (360 mg, 60 % in mineral oil, 9 mmol, 0.6 equiv) in THF (27 mL), followed by cinnamyl chloride **445** (2.3 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours, quenched with a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9/1) afforded 1.2 g (4.84 mmol, 54 %) of **446**.

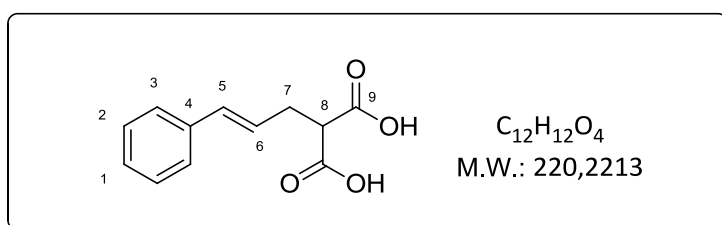
Yellow oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.32-7.21 (m, 5H, Har), 6.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.17 (dt, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H, H₆), 3.77 (s, 6H, H₁₀), 3.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₈), 2.84 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.3 (C₉), 137.1 (C₄), 133.0 (C₅ or C₆), 128.6 (CH ar), 127.5 (C₁), 126.3 (CH ar), 125.4 (C₅ or C₆), 52.6 (C₁₀), 51.8 (C₈), 32.3 (C₇).

IR (cm⁻¹) ν: 2954, 1754, 1494, 1197, 1149.

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰⁷



2-Cinnamylmalonic acid **446-2**

²⁰⁷ Kukkadapu, K. K.; Ouach, A.; Lozano, P.; Vaultier, M.; Pucheault, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4132.

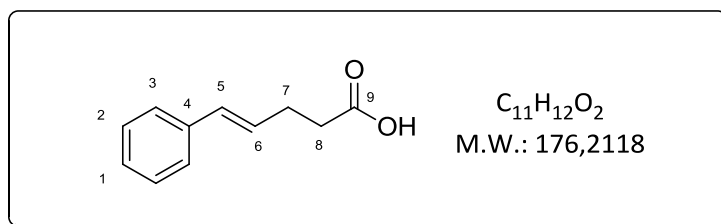
446 (1.05 g, 4.23 mmol, 1 equiv) and KOH (1.1 g, 19 mmol, 4.5 equiv) were dissolved in water (7 mL) and EtOH (10 mL). The reaction mixture was refluxed for 3 hours. After cooling down to room temperature, the solution was diluted in Et₂O (20 mL) and acidified to pH = 1. The aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and carefully concentrated. The resulting diacid **446-2** was immediately used without further purification.

White solid

mp : 130.5 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ (ppm) 12.75 (br s, 2H, COOH), 7.37-7.28 (m, 4H, Har), 7.23-7.19 (m, 1H, H₁), 6.46 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.22 (dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H₆), 3.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₈), 2.62 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d⁶): δ (ppm) 170.3 (C₉), 136.8 (C₄), 131.5 (C₅ or C₆), 128.5 (CH ar), 127.2 (C₁ or C₅ or C₆), 126.7 (C₁ or C₅ or C₆), 125.9 (CH ar), 51.5 (C₈), 31.8 (C₇).



(*E*)-5-phenylpent-4-enoic acid **447**

446-2 was heated at 155 °C for 2 hours to afford **447** in 69 % yield (510 mg, 2.90 mmol, 2 steps).

White solid

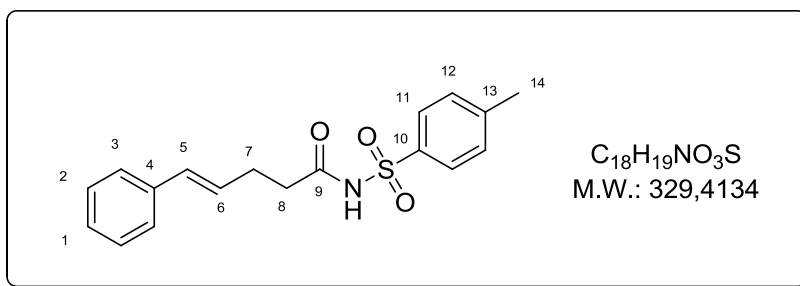
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.36-7.28 (m, 4H, Har), 7.23-7.19 (m, 1H, H₁), 6.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₅ or H₆), 6.25-6.18 (m, 1H, H₅ or H₆), 2.55 (br s, 4H, H₇ + H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.5 (C₉), 137.4 (C₄), 131.4 (C₁ or C₅ or C₆), 128.7 (CH ar), 128.1 (C₁ or C₅ or C₆), 127.4 (C₁ or C₅ or C₆), 126.2 (CH ar), 33.8 (C₇ or C₈), 28.1 (C₇ or C₈).

IR (cm⁻¹) *v*: 3027, 2926, 1725, 1693, 1279, 971.

These data are in good agreement with those reported in the literature.²⁰⁸

²⁰⁸ Singh, F. V.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6504.



(*E*)-5-phenyl-*N*-tosylpent-4-enamide **448a**

Prepared according to **GP 1** from **447** (300 mg, 1.7 mmol) and tosyl isocyanate (0.18 mL, 1.2 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with pentane/AcOEt 80:20 to **448a** in 83 % yield (330 mg, 1 mmol)

White solid

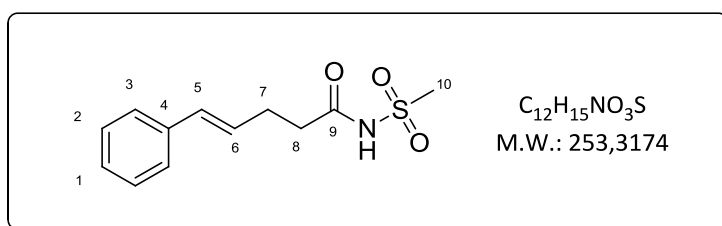
mp : 110 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.81 (br s, 1H, NH), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.34-7.30 (m, 7H, Har), 6.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₅), 6.16-6.07 (m, 1H, H₆), 2.54-2.49 (m, 4H, H₇ + H₈), 2.45 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.3 (C₉), 145.3 (C_{quat}ar), 137.2 (C_{quat}ar), 135.6 (C_{quat}ar), 131.8 (C₅), 129.8 (CH ar), 128.6 (CH ar), 128.4 (CH ar), 127.4 (C₆), 126.3 (CH ar), 36.1 (C₈), 27.8 (C₇), 21.8 (C₁₄).

IR (cm⁻¹) v: 3233, 2361, 2339, 1698, 1597, 1445, 1340, 1170, 1088.

HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺: 352.0978. Found 352.0986.



(*E*)-*N*-(methylsulfonyl)-5-phenylpent-4-enamide **449a**

Prepared according to **GP2** from **447** (185 mg, 1.05 mmol) and methanesulfonamide (100 mg, 1.05 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **449a** was obtained in 68 % yield (180 mg, 0.71 mmol).

White solid

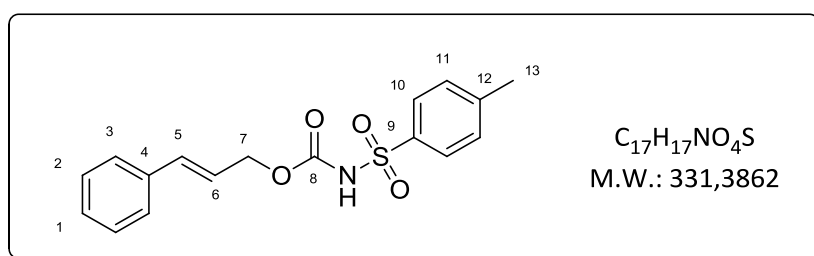
mp : 112 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.25-7.12 (m, 6H, Har + NH), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₅), 6.14-6.04 (m, 1H, H₆), 3.18 (s, 3H, H₁₀), 2.50-2.44 (m, 4H, H₇ + H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.5 (C₉), 137.1 (C₄), 132.0 (C₅), 128.7 (CH ar), 127.5 (C₆ or C₁), 127.4 (C₆ or C₁), 126.3 (CH ar), 41.7 (C₁₀), 39.3 (C₇ or C₈), 27.9 (C₇ or C₈).

IR (cm⁻¹) ν: 3229, 3026, 1713, 1650, 1447, 1333, 1165, 1081, 989.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₅NO₃Na [M+Na]⁺: 276.0665. Found 276.0666.



cinnamyl tosylcarbamate **451a**

Prepared according to **GP 3** from cinnamyl alcohol **450** (540 mg, 4 mmol) and tosyl isocyanate (0.50 mL, 3.2 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **451a** in 69 % yield (735 mg, 2.2 mmol).

Pale yellow solid

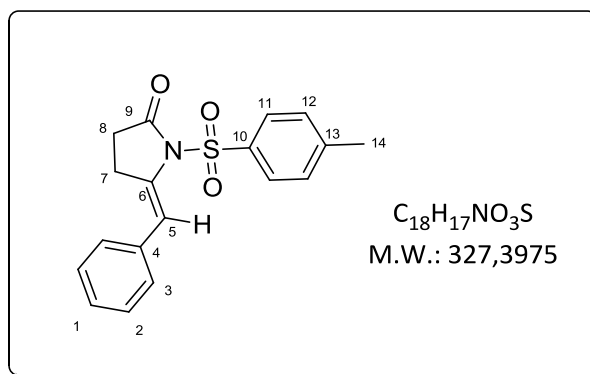
mp : 90 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.73 (br s, 1H, NH), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 7.32-7.28 (m, 7H, Har), 6.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 6.14 (dt, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H, H₆), 4.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₇), 2.36 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 150.5 (C₈), 145.2 (C_{quat}ar), 135.9 (C_{quat}ar), 135.5 (C_{quat}ar), 134.5 (C₅), 129.7 (CH ar), 128.7 (CH ar), 128.5 (CH ar), 128.4 (CH ar), 126.8 (CH ar), 121.7 (C₆), 67.4 (C₇), 21.7 (C₁₃).

IR (cm⁻¹) ν: 3256, 3028, 1754, 1658, 1495, 1450, 1350, 1186, 1120.

HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NO₄Na [M+Na]⁺: 354.0770. Found 354.0783.



(*E*)-5-benzilidene-1-tosylpyrrolidin-2-one (**(E)-443b**)

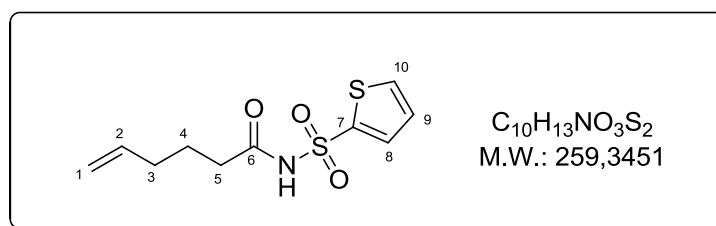
Following **GP10** with **(Z)-443a** (66 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **(E)-443b** in 12% yield (8 mg, 0.024 mmol).

White solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.38-7.32 (m, 5H, Har), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 7.10 (s, 1H, H₅), 2.94-2.88 (m, 2H, H₇), 2.52-2.49 (m, 2H, H₈), 2.46 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5 (C₉), 145.7 (C₁₀), 136.8 (C₆), 136.6 (C_{quat}ar), 135.7 (C_{quat}ar), 129.9 (C₁₁), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 126.9 (C₁), 112.9 (C₅), 30.5 (C₇), 25.1 (C₈), 21.8 (C₁₄).

III-B-5- Analytical data of substrates 452a-454a.



N-(thiophen-2-ylsulfonyl)hex-5-enamide **452a**

Prepared according to **GP2** from hex-5-enoic acid (0.30 mL, 2.5 mmol) and 2-thiophenesulfonamide (408 mg, 2.5 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **452a** was obtained in 40% yield (252 mg, 1 mmol).

Pale yellow solid

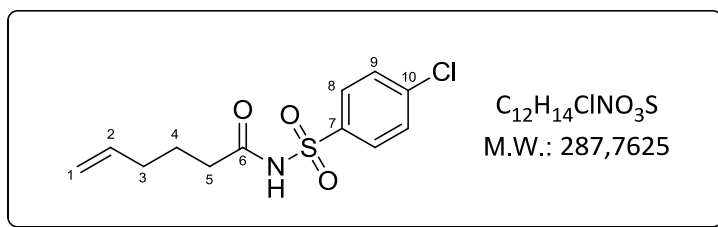
mp : 73 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.83 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 1H, H₈), 7.63 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H, H₁₀), 7.06 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H₉), 5.63 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H₂), 4.93-4.87 (m, 2H, H₁), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 2.00-1.95 (m, 2H, H₃), 1.68-1.61 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7 (C₆), 138.9 (C₇), 137.3 (C₂), 135.4 (C₈), 134.2 (C₁₀), 127.6 (C₉), 116.0 (C₁), 35.6 (C₅), 32.8 (C₃), 23.4 (C₄).

IR (cm⁻¹) *v*: 3236, 2927, 1698, 1439, 1403, 1345, 1172, 1140, 1070, 1019.

HRMS *m/z* calcd for C₁₀H₁₃NO₃S₂Na [M+Na]⁺: 282.0229. Found 282.0222.



N-((4-chlorophenyl)sulfonyl)hex-5-enamide **453a**

Prepared according to **GP2** from hex-5-enoic acid (0.36 mL, 3 mmol) and 4-chlorobenzenesulfonamide (575 mg, 3 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **453a** was obtained in 68% yield (589 mg, 2.05 mmol).

White solid

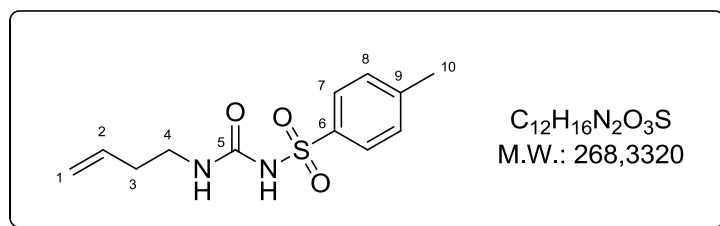
mp : 82 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.45 (br s, 1H, NH), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₈ or H₉), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₈ or H₉), 5.68 (ddt, *J* = 16.2, 10.8, 6.7 Hz, 1H, H₂), 4.99-4.93 (m, 2H, H₁), 2.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 2.03-2.00 (m, 2H, H₃), 1.72-1.66 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7 (C₆), 141.0 (C_{quat}ar), 137.2 (C₂), 137.0 (C_{quat}ar), 130.0 (CH ar), 129.5 (CH ar), 116.0 (C₁), 35.6 (C₅), 32.7 (C₃), 23.3 (C₄).

IR (cm⁻¹) *v*: 3234, 1699, 1585, 1436, 1343, 1171, 1083.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₄ClNO₃SNa [M+Na]⁺: 310.0275 Found 310.0286.



N-(but-3-enylcarbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide **454a**

Prepared according to **GP4** from 3-buten-1-amine (0.4 mL, 4 mmol) and tosyl isocyanate (0.6 mL, 4 mmol). No further purification was required. **454a** was obtained in quantitative yield (1070 mg, 3.9 mmol).

White solid

mp : 102 °C.

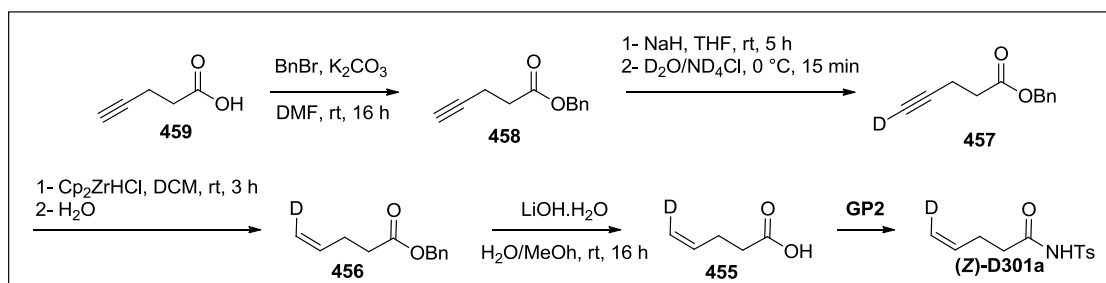
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₈), 6.58 (br s, 1H, NH), 5.71 (ddt, *J* = 17.7, 9.8, 6.8 Hz, 1H, H₂), 5.09-5.04 (m, 2H, H₁), 3.29 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₄), 2.43 (s, 3H, H₁₀), 2.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₃).

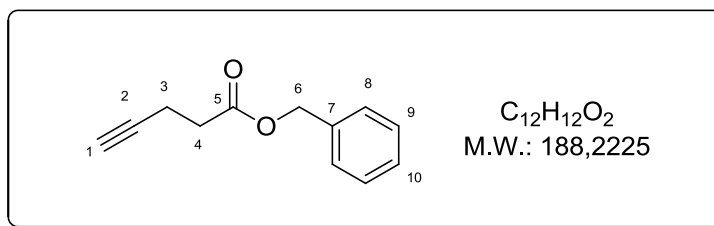
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 152.0 (C₅), 144.8 (C₉), 134.9 (C₂), 130.0 (C₈), 127.5 (C₇), 126.5 (C₆), 117.8 (C₁), 39.6 (C₄), 33.8 (C₃), 21.7 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) *v*: 2920, 2851, 1668, 1544, 1495, 1342, 1163, 1091.

HRMS *m/z* calcd. for C₁₂H₁₆N₂NaO₃S [M+Na]⁺: 291.0785 found 291.0774.

III-B-6- Synthesis and analytical data of substrate (Z)-D301a and product (E)-D401b.





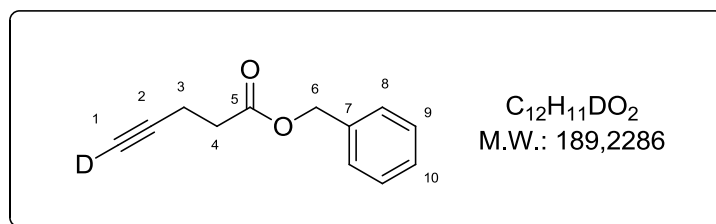
Benzyl pent-4-ynoate **458**

Following a reported procedure,²⁰⁹ 4-pentynoic acid **459** (500 mg, 5.1 mmol, 1 equiv) and K₂CO₃ (1.05 g, 7.65 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in DMF (5 mL). Benzyl bromide (0.73 mL, 6.12 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (pentane 100% to pentane/Et₂O 90/10) afforded pent-4-ynoic acid benzyl ester **458** in quantitative yield (955 mg, 5.07 mmol).

Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.35 (m, 5H, Har), 5.16 (s, 2H, H₆), 2.64-2.59 (m, 2H, H₄), 2.56-2.51 (m, 2H, H₃), 1.99 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.6 (C₅), 135.9 (C₇), 128.7 (CH ar), 128.4 (C₁₀), 128.3 (CH ar), 82.5 (C₂), 69.2 (C₁), 66.6 (C₆), 33.5 (C₃ or C₄), 14.5 (C₃ or C₄).



Benzyl 5-deutero-pent-4-ynoate **457**

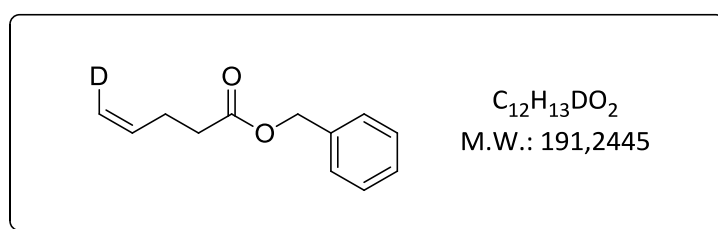
Under inert atmosphere, pent-4-ynoic acid benzyl ester **458** (955 mg, 5.07 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (300 mg, 60 % in mineral oil, 7 mmol, 1.4 equiv) in THF (30 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. At 0 °C, ND₄Cl (25 mg) in D₂O (12 mL) were added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. MgSO₄ was added and the solution was filtered, washed with Et₂O (20 mL) and

²⁰⁹ Wen, S.; Carey, K. L.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; Packham, G.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1105.

evaporated, affording the desired deuterated compound **457** (950 mg, 5 mmol, quantitative, 90% deuterium incorporation).

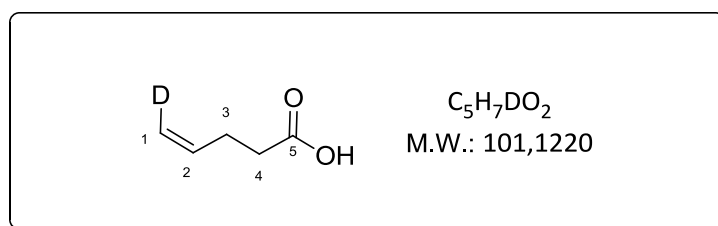
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.35 (m, 5H, Har), 5.15 (s, 2H, H_6), 2.64-2.5 (m, 4H, H_3 + H_4), 1.98 (s, 0.1H, H_1).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): δ 171.7 (C_5), 135.9 (C_7), 128.7 (CH ar), 128.4 (C_{10}), 128.3 (CH ar), 82.5 (C_2), 68.8 (m, C_1), 66.6 (C_6), 33.5 (C_3 or C_4), 14.4 (C_3 or C_4).



Benzyl (Z)-5-deutero-pent-4-enoate **456**

Following a reported procedure,²¹⁰ **457** (950 mg, 5 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a suspension of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (1.3 g, 5.04 mmol, 1.01 equiv) in DCM (50 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 10 mL of water were added. The solution was stirred for 15 minutes and filtered through a plug of celite. The aqueous layers were extracted with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and carefully evaporated. Purification by Kugelrohr distillation (135 °C at 25 Torr.) afforded 200 mg (1 mmol, 19 %) of **458** as a colorless oil, which was immediately used.



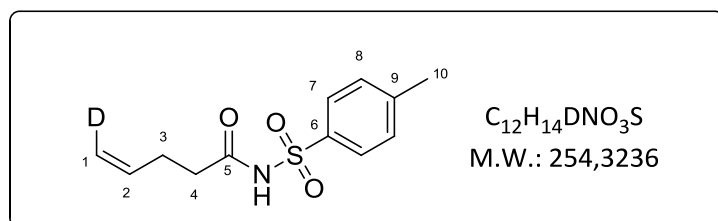
(Z)-5-deutero-pent-4-enoic acid **455**

456 and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.2 g, 25 mmol, 25 equiv) were dissolved in MeOH (12 mL) and H_2O (12 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Et_2O (20 mL) was added and the

²¹⁰ Tan, E. H. P.; Llyod-Jones, G. C.; Harvey, J. N.; Lennox, A. J. J.; Mills, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9602.

solution was acidified to pH = 1. The aqueous layers were extracted with Et₂O (2 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 15 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and carefully evaporated. **455** was immediately used without purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.84-5.79 (m, 1H, H₂), 4.98 (d, *J* = 10.3 Hz, 1.1H, H₁), 2.42-2.37 (m, 4H, H₃ + H₄).



N-tosyl (Z)-5-deutero-pent-4-enamide (**Z**)-D301a

Prepared according to **GP2** from **455** and 4-toluenesulfonamide (685 mg, 4 mmol). Purification by preparative thin layer chromatography PLC (pentane:EtOAc, 80:20) afforded (**Z**)-D301a in 75% yield (3 steps). (955 mg, 3.75 mmol).

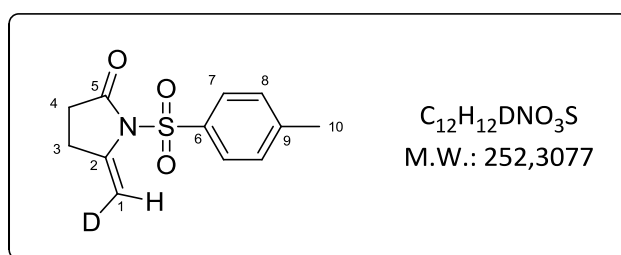
White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₈), 5.72-5.68 (m, 1H, H₂), 4.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₁), 2.44 (s, 3H, H₁₀), 2.37-2.28 (m, 4H, H₃+H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.6 (C₅), 145.3 (C₆), 135.8 (C₂), 135.7 (C₉), 129.7 (C₈), 128.4 (C₇), 116.0 (t, *J*_{C-D} = 23.6 Hz, C₁), 35.5 (C₄), 28.2 (C₃), 21.8 (C₁₁).

IR (cm⁻¹) ν: 3233, 2323, 1727, 1697, 1597, 1451, 1342, 1190, 1172, 1122.

HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₄DNO₃SNa [M+Na]⁺: 277.0728. Found 277.0724.



5-Methylene-1-tosylpyrrolidin-2-one "H₁'-D" (**E**)-D401b

Following **GP10** with (**Z**)-**D301a** (33 mg, 0.13 mmol). The crude product was purified by preparative thin layer chromatography eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford 62% yield of a mixture of (**E**)-**D401b** and **301b** (ratio **E**:**Z**:**301b** = 4.4:1.2:1) (20 mg, 0.08 mmol).

White solid.

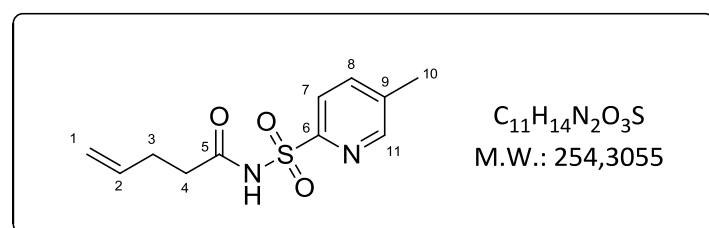
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₈), 5.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.12H, H₁ (without D)), 5.46 (s, 0.66H, H_{1E}), 4.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.12H, H₁ (without D)), 4.55 (s, 0.15H, H₁), 2.69-2.66 (m, 2H, H₃), 2.47-2.44 (m, 5H, H₄ + H₁₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.8 (C₅), 145.7 (C₆), 141.1 (C₂), 135.5 (C₉), 129.8 (C₈), 128.2 (C₇), 94.4 (m, C₁), 30.0 (C₄), 26.0 (C₃), 21.8 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) ν: 2924, 1756, 1637, 1597, 1370, 1192, 1175, 1090.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂DNO₃Na ([M+Na]⁺): 275.0571; found 275.0577.

III-B-7- Analytical data of substrate **462a**



N-((5-methylpyridin-2-yl)sulfonyl)pent-4-enamide **462a**

Prepared according to **GP2** from pent-4-enoic acid (0.29 mL, 2.9 mmol) and 5-methyl-2-pyridinesulfonamide (500 mg, 2.9 mmol). The crude product was filtrated through a plug of silica gel (eluent : AcOEt). No further purification was required. **462a** was obtained in 58% yield (432 mg, 1.7 mmol).

White solid

mp : 193 °C

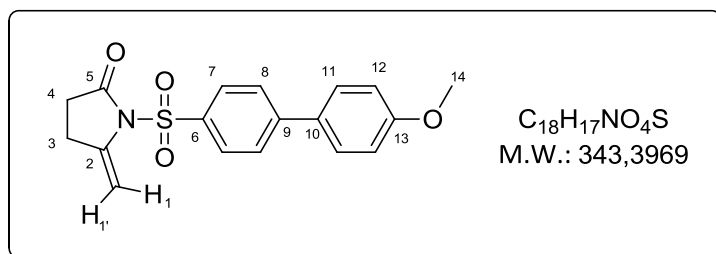
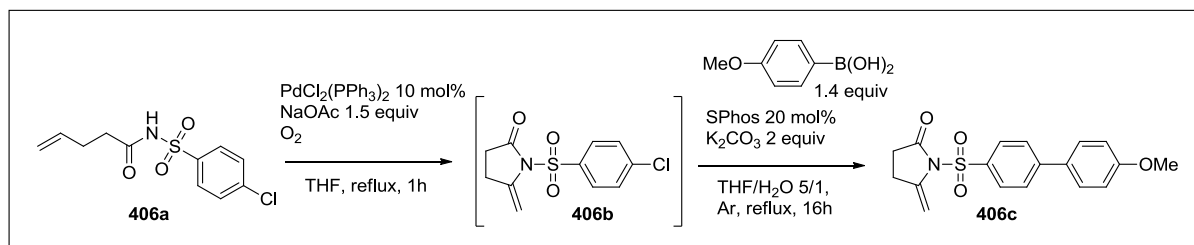
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.55 (s, 1H, H₁₁), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₇ or H₈), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₇ or H₈), 5.70 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H₂), 4.96-4.90 (m, 2H, H₁), 2.50 (s, 3H, H₁₀), 2.41-2.37 (m, 2H, H₄), 2.27-2.25 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.6 (C₅), 153.0 (C₆), 149.6 (C₁₁), 139.2 (C₉), 139.0 (CH ar), 136.6 (C₂), 125.3 (CH ar), 115.9 (C₁), 35.3 (C₄), 28.0 (C₃), 18.8 (C₁₀).

IR (cm⁻¹) v: 3087, 3007, 2774, 1722, 1463, 1419, 1375, 1184, 1134, 1103.

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₄N₂O₃Na [M+Na]⁺: 276.0617. Found 277.0611.

III-B-8- Analytical data of substrate **406c**



1-((4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonyl)-5-methylenepyrrolidin-2-one **406c**

In a sealed tube, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 mg, 0.018 mmol, 0.1 equiv), NaOAc (22 mg, 0.27 mmol, 1.5 equiv) and the *N*-sulfonamide **406a** (50 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) were dissolved in THF (1 mL, 0.2 M) previously saturated in O_2 . The tube was stoppered and the reaction was allowed to stir at reflux for 1 hour. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature and was flushed with argon. 4-methoxyphenyl boronic acid (38 mg, 0.25 mmol, 1.4 equiv), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol, 2 equiv) and SPhos (15 mg, 0.036 mmol, 0.2 equiv) were dissolved in THF (1 mL) and H_2O (0.5 mL). The resulting mixture was added to the previous one. The reaction was stirred at reflux. After 16 hours, the mixture was filtered over a small pad of Celite. The filtrate was dissolved in EtOAc and washed with water (2x 10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/AcOEt 70:30 to afford **406c** in 55% yield (35 mg, 0.10 mmol).

White solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₂), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 5.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁), 4.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}), 3.86 (s, 3H, H₁₄), 2.72-2.68 (m, 2H, H₃), 2.51-2.47 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.8 (C₅), 160.5 (C₁₃), 147.0 (C₉), 141.2 (C₂), 136.1 (C₆), 131.5 (C₁₀), 128.8 (C₈ or C₁₂), 128.6 (C₈ or C₁₂), 127.1 (C₇), 114.7 (C₁₁), 94.5 (C₁), 55.5 (C₁₄), 30.1 (C₄), 26.1 (C₃).

IR (cm⁻¹) ν: 2925, 1758, 1653, 1593, 1488, 1465, 1366, 1252, 1178, 1091.

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NO₄SLi ([M+Li]⁺): 350.1038; found 350.1033.

*Réactions d'amination et d'oxylation palladocatalysées:
Devenir de l'intermédiaire nucléopalladé.*

Les réactions d'addition de nucléophiles sur des oléfines catalysées au palladium (II) suscitent depuis plusieurs années un intérêt considérable. Les mécanismes entrant en jeu lors de ce type de réactions ne sont toutefois pas si évidents, nucléopalladation et activation de liaisons C-H allylique étant deux types de réactivités ayant lieu avec les mêmes substrats et conditions réactionnelles.

Nous avons alors réalisé une étude permettant de définir les mécanismes entrant en jeu lors de cyclisations oxydantes de nucléophiles azotés et oxygénés insaturés catalysées au Pd(II). Les résultats de cette étude suggèrent l'existence d'un équilibre rapide entre le substrat et l'Intermédiaire NucléoPalladé (INuP) correspondant. Ce dernier peut alors subir une β -H élimination lorsqu'un hydrogène en position distocyclique est disponible. Dans ce cas, l'INuP est considéré comme une espèce *éveillée*. En revanche, lorsque seul un hydrogène en position proxicyclique est disponible, la déshydropalladation est partiellement ou totalement interdite, l'INuP est alors considéré comme une espèce *dormante*. La formation de ce dernier étant réversible, l'activation de la liaison C-H aura alors lieu, permettant l'obtention d'hétérocycles vinyliques.

Nous sommes ensuite parvenus à réaliser cette β -H élimination proxicyclique jusqu'alors jugée impossible, et ce en utilisant des conditions aérobies bien spécifiques. Des études mécanistiques ont révélé l'importance de la présence d'un contre-ion chlorure, ainsi que de l'utilisation d'une monophosphine. Nous avons également pu démontrer que l'étape d'aminopalladation procède via une stéréochimie *trans*. Cette réaction a permis l'obtention de nouvelles méthylidène-pyrrolidinones fonctionnalisées.

Mots clés

Palladium. Intermédiaire NucléoPalladé. Activation CH allylique. β -H élimination. Aminopalladation.

*Palladium(II)-catalyzed amination and oxylation reactions:
Key Role of the nucleopalladated intermediate*

Although the Pd(II)-catalyzed addition of nucleophiles to olefins has been much described in literature, the in-depth mechanism of such type of process is far from being a simple matter. Indeed, nucleopalladation and allylic C-H activation are two competing reactivities sharing the same type of substrates and reaction conditions.

Accordingly, we have undertaken a study aimed at understanding the detailed mechanism of oxidative Pd(II)-catalyzed cyclizations of unsaturated nitrogen based- and oxygen based- nucleophiles. The results of this study strongly suggest the existence of a rapid equilibrium between the substrate and the corresponding cyclic NucleoPalladated Intermediate (NuPI), which can further evolve via easy β -H elimination when a distocyclic H position is involved. In this case, the NuPI is qualified as an *evolving* species. Contrarily, when only a proxicyclic H position is available, β -H elimination is totally or partially forbidden. In this case, the NuPI is qualified as a *dormant* species. Then, the formation of the NuPI being reversible, C-H activation will take place affording the corresponding vinylic heterocycle.

In a second part, we managed to achieve the otherwise forbidden proxicyclic β -H elimination by using specific aerobic conditions. Mechanistic studies revealed the importance of the presence of chloride counter-ion as well as the use of monophosphine. At the same time, we also demonstrated that the aminopalladation step took place according to a *trans* stereochemistry. This reaction led to the formation of new functionalized methyldene-pyrrolidinones.

Keywords

Palladium. NucleoPalladated Intermediate. Allylic CH activation. β -H elimination. Aminopalladation.